

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
ehem. Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker

Die Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus – Pathologie und Pathogenese –

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von
Renate Annemarie Seelig
geb. Ehrfeld
aus Karlsruhe

1977 # 73

Aus dem Institut für Pathologie
der Freien Universität Berlin im Klinikum Westend
ehem. Direktor: Professor Dr. med. Volker Becker

Die Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus – Pathologie und Pathogenese –

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
dem Fachbereich Medizin
der Friedrich-Alexander-Universität
Erlangen - Nürnberg

vorgelegt von
Renate Annemarie Seelig
geb. Ehrfeld
aus Karlsruhe

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin
der Universität Erlangen- Nürnberg



Dekan: Prof. Dr. E. Rügheimer

Referent: Prof. Dr. V. Becker

Tag der mündlichen Prüfung: 10. Februar 1977

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung	Seite 1
2.	Kasuistik dreier Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus	8
2.1.	Fall 1	8
2.2.	Fall 2	11
2.3.	Fall 3	16
3.	Analyse der klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde von 138 Fällen mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus	19
3.1.	Die Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus	20
3.1.1.	Geschlechts- und Altersverteilung	20
3.1.2.	Klinische Symptomatik	21
3.1.3.	Pathologische Befunde der Nebenschilddrüsen	22
3.1.4.	Pathologische Befunde am Pankreas	24
3.1.5.	Pathologische Befunde der Nieren	28
3.1.6.	Pathologische Befunde am Knochen	30
3.1.7.	Pathologische Befunde an den Gallenwegen	32
3.1.8.	Pathologische Befunde an Magen und Duodenum	33
3.1.9.	Dystope Weichteilverkalkungen	33
3.1.10.	Koinzidierende Erkrankungen	34
3.1.11.	Schwangerschaft	36
3.1.12.	Alkoholabusus	37
3.1.13.	Organmanifestation des Hyperparathyreoidismus, Serumcalciumspiegel und Pankreatitis	37
3.2.	Pankreatitis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus	40
4.	Weitere Literaturhinweise auf Pankreatitiden bei Hyperparathyreoidismus	41
5.	Die Pathogenese der Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus	43
5.1.	Pankreasfunktion und Hyperparathyreoidismus	43

5.1.1.	Biologie des Parathormons	43
5.1.2.	Pankreassekretion und Hyperparathyreoidismus	45
5.1.2.1	Cyclische Nucleotide und Calcium als Vermittler der Pankreassekretion	45
5.1.2.2	Extrazelluläres Calcium und Pankreassekretion	49
5.1.2.3	Parathormon und Pankreassekretion	50
5.1.2.4	Pankreassekretion bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus	51
5.2.	Die chronische und die chronische calcifizierende Pankreatitis - Folge der Pankreasfunktionsstörung	52
5.2.1.	Begriffsdefinition der chronischen Pankreatitis	52
5.2.2.	Die chronische calcifizierende Pankreatitis	55
5.2.2.1	Die Calziphylaxie als pathogenetischer Faktor	55
5.2.2.2	Die Hypersekretion als pathogenetischer Faktor	56
5.3.	Die akute Pankreatitis	58
5.3.1.	Formale Pathogenese der "tryptischen" Pankreasnekrose	58
5.3.2.	Pathogenetische Beziehungen zwischen Hyperparathyreoidismus und akuter Pankreatitis	66
6.	Pankreatitis und sekundärer Hyperparathyreoidismus - pathogenetische Beziehungen	79
7.	Zusammenfassung	82
8.	Literaturverzeichnis	86
9.	Anhang - Tabellarische Aufstellung der pathologisch-anatomischen und klinischen Daten bei 135 Fällen von Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus	116

1. Einleitung

Die erste eingehende morphologische Beschreibung der Glandula parathyroidea stammt von SANDSTRØM (1880), der die Drüse für Relikte embryonalen Schilddrüsengewebes hielt. Die Organeigenständigkeit der Parathyroidea erkannten GLEY (1891) und KOHN (1899). Sie bezeichneten dieses Gewebe aufgrund seines histologischen Aufbaus als "Epithelkörperchen". Pathogenetische Beziehungen zwischen der Epithelkörperchenfunktion und einer nach ausgiebiger Thyroidektomie möglichen Tetanie - von REVERDIN und KOCHER (1880) noch als "Tetania strumipriva" bezeichnet - wie - sen VASSALE und GENERALI (1900) nach. ERDHEIM (1906) bezeichnete diese Form der Tetanie dann folgerichtig als "Tetania parathyreopriva". Nachdem PARKER (1907) die Symptome der Tetanie durch Injektion von Calziumsalzen zu unterdrücken vermochte, konnten McCALLUM und VOEGTLIN (1908) die funktionellen Beziehungen zwischen Parathyroidea und Serumcalziumkonzentration auch tierexperimentell belegen. Gleichzeitig wurden weitere Krankheitsbilder in Zusammenhang mit der Parathyroideaufunktion gebracht. ASKANAZY (1903) beschrieb die Vergesellschaftung eines Parathyroideatumors mit einer Skeletterkrankung "ohne osteoides Gewebe", die der schon früher bekannten Ostitis fibrosa cystica generalisata (von RECKLINGHAUSEN 1891) entsprach. Die von ASKANAZY vermutete ursächliche Bedeutung der Hyperfunktion der Parathyroidea für die Entwicklung der Ostitis fibrosa cystica bestätigte MANDL (1926) durch die Heilung des Krankheitsbildes nach Exstirpation eines Epithelkörperchentumors beim Menschen. Der Nachweis einer endokrinen Funktion der Parathyroidea gelang COLLIP (1925) mit der Extraktion einer den Serumcalciumspiegel senkenden Substanz aus den Epithelkörperchen, die im Tierexperiment eine Ostitis fibrosa cystica auszulösen vermochte (JAFFE, BODANSKY und BLAIR, 1930).

Neben der Kausalbeziehung Parathyroideatumor - Skeletterkrankung postulierte bereits ERDHEIM (1907; 1914) auch deren Umkehrung: Skeletterkrankung - Parathyroideatumor, da er bei Patienten mit Osteomalacie sowie bei Ratten mit spontaner Rachitis eine kompensatorische Hyperplasie der Epithelkörperchen beobachtete. ALBRIGHT und REIFENSTEIN (1948) bezeichneten diese

beiden Pathomechanismen der Epithelkörperchenhyperfunktion als primären und sekundären Hyperparathyreoidismus.

Eingehende Untersuchungen von ALBRIGHT und Mitarbeitern (ALBRIGHT 1933; ALBRIGHT, BAIRD, COPE und BLOOMBERG 1934; ALBRIGHT, AUB und BAUER 1934) zeigten, daß nicht nur das Skelett sondern auch die Niere ein Manifestationsorgan des Hyperparathyreoidismus darstellt. Mit der Blickwendung zur Niere stieg die Zahl der diagnostizierten Krankheitsbilder sprunghaft an.

In der Folgezeit zeigte sich, daß die generalisierte Störung des Mineralhaushaltes bei Hyperparathyreoidismus auch an anderen Organen zu funktionellen und morphologisch faßbaren Alterationen führen kann. Die gastrointestinalen Symptome wie Obstipation, Erbrechen, Anorexie und Gewichtsverlust gehören ebenso zum klinischen Bild des Hyperparathyreoidismus wie Arthralgien und Nierenkoliken (MALETTE 1973). Gastroduodenalgeschwüre sowie akute und chronische Pankreatitiden gelten heute als schwerwiegende Manifestationen des Hyperparathyreoidismus.

Auf die gehäufte Koinzidenz von peptischen Ulcera und Hyperparathyreoidismus wiesen ROGERS, KEATING, MORLOCK und BAKER (1947) hin. HAYNES (1950) fand bei 24% der Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus ein frisches oder vernarbtes Ulcus duodeni oder ventriculi, sodaß gefordert wurde, bei jedem peptischen Geschwür nach einem Hyperparathyreoidismus zu fänden (BLACK 1953). Obwohl andere Statistiken eine wesentlich geringere Ulcushäufigkeit bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus aufweisen (9,5% St.GOAR 1957; 15% HOWARD, FOLLIS, YENDT und CONNOR 1953; 11,5% HELLSTRÖM 1958; 9,1% OSTROW, BLANSHARD und GRAY 1960), sprechen Fälle, bei denen ein schweres nicht behandelbares Ulcusleiden sich nach der Exstirpation des Parathyreoidetumors besserte (MORELLE 1934; MELLGREN 1943; WAIFE 1949; TURBEY und PASSARO 1972) für eine pathogenetische Beziehung zwischen Hyperparathyreoidismus und peptischem Geschwür. Funktionelle Beziehungen zwischen erhöhter Parathormonsekretion, Serumcalzium- und Serumgastrinspiegel und gastraler Hypersekretion werden als mögliche pathophysiologische Grundlagen der Ulcusepithelgenese erörtert (Übersicht: CHRISTIANSEN 1973).

Die Vergesellschaftung von Pankreatitis und Hyperparathyreoidismus wurde im Jahre 1957 von COPE, CULVER, MIXTER und NARDI unter dem Titel "Pancreatitis a diagnostic clue to hyperparathyroidism" beschrieben. Weitere Beobachtungen bestätigten in der Folgezeit die gehäufte Koinzidenz beider Krankheitsbilder. Bei Hyperparathyreoidismus, besonders in parathyreotoxischen Krisen und bei hormonell aktiven Carcinomen der Nebenschilddrüse, tritt mit einer über dem Zufall liegenden Häufigkeit eine Pankreatitis auf (Tab. 1), die sich sowohl in Form einer akuten, einer akuten rekurrierenden als auch einer chronischen Pankreatitis manifestieren kann. Darüber hinaus ergaben Funktionsanalysen bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus eine gestörte Enzymsekretion des Pankreas (BALTZER, GOEBELL und MÜLLER-REINHARDT 1974; GOEBELL, HORN und BODE 1967; GOEBELL, HORN, BODE und GOSSMANN 1970; SCHMIDT und CREUTZFELDT 1970), ohne daß klinische Hinweise auf eine Pankreatitis bestanden. Auch im Tierexperiment gelang es, durch die Induktion einer hyperparathyreoten Stoffwechsellage nach Transplantation isolierter Rattenparathyreoideae eine Pankreatitis mit tryptischen Nekrosen auszulösen (KELLY 1968).

Die bisher entwickelten Vorstellungen über die Pathogenese der Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus konzentrieren sich im wesentlichen auf einen möglichen direkten "toxischen" Angriff

		N	Pankreatitis
Fink u. Mitarb.	(1961)	56 ⁺	34,0%
Dent	(1962)	80	5,0%
Gordan u. Mitarb.	(1962)	104	1,0%
Kyle u. Mitarb.	(1962)		12,0%
Mixter u. Mitarb.	(1962)	115	7,0%
Born u. Mitarb.	(1964)	23	4,3%
Creutzfeldt u. Mitarb.	(1965)	370	6,2%
Kleppel	(1965)	115	7,0%
Herskovic u. Mitarb.	(1967)	450	2,9%
Irvin u. Mitarb.	(1967)	31	16,0%
Le Jeune u. Mitarb.	(1972)	38	5,2%
Brünner u. Mitarb.	(1973)	23	17,4%
Schantz u. Mitarb.	(1973)	61 ⁺⁺	9,8%
Dubost u. Mitarb.	(1974)	100	4,0%
Low u. Mitarb.	(1974)	49	4,1%

Tab. 1

Häufigkeit der Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus

⁺ parathyreotoxische Krisen

⁺⁺ Parathyreoidearcarinome

des Parathormons am Pankreas sowie auf eine mögliche Schädigung der Drüse durch die Hypercalzämie. Als Hinweis auf eine "toxische" Wirkung des Parathormons werden Thrombosen und Calzifizierungen in zahlreichen Organen - darunter auch im Pankreas - angesehen, die nach Applikation von Parathyroideaextrakten im Tierexperiment beobachtet wurden (HUEPER 1927; McJUNKIN, TWEEDY und BREUHAUS 1932; DREILING, MAZURE, COHEN, MOSKOWITZ, TODARO und PAULINO-NETTO 1962; McPHERSON und PACE 1961). Hierbei läßt sich aber die toxische Wirkung des Parathormons selbst nur schwerlich von der konkomittierenden Hypercalzämie trennen. Als Hinweis auf die ursächliche Bedeutung der Hypercalzämie wurden Pankreatitiden gewertet, die bei Patienten mit Plasmozytomen oder Vitamin D-Intoxikationen auftraten (MELTZER, PALMON, PAIK und CUSTER 1962; LEESON und FOURMAN 1966). Die formale Pathogenese der Hypercalzämie-induzierten Pankreatitis soll nach folgenden Vorstellungen ablaufen: Unter der Voraussetzung, daß eine Hypercalzämie zu einer vermehrten Ausscheidung von Calciumionen im Bauchspeichel führe, wurde vermutet, daß im Gangsystem ausgefallene Calciumcarbonatkonkremente einen Sekretstau und so dann einen Entzündungsprozeß auslösten (COPE, CULVER, MIXTER und NARDI 1957). Diese Hypothese stützt sich auf die bei einigen Patienten nachgewiesenen Ductussteine, sie erklärt aber nicht die Genese der zahlreichen Pankreatitiden ohne Gangkonkremente. Als weitere mögliche Ursache der Pankreatitis wurde die Aktivierung von Trypsinogen zu Trypsin durch einen Überschuß von Calciumionen im Bauchspeichel diskutiert (DREILING 1961). Calciumionen allein vermögen Trypsinogen jedoch nicht spontan zu aktivieren, sie beschleunigen die Proteolyse des Trypsinogens nur in Anwesenheit von aktivem Trypsin (HAVERBACK, DYCE, BUNDY und EDMONDSON 1960). Zudem steht es bis heute noch nicht fest, ob und wie eine Pankreatitis durch eine Trypsineinwirkung auf das Parenchym ausgelöst wird.

Welche Vorstellungen auch immer über die pathogenetischen Beziehungen von Hypercalzämie und Pankreatitis entwickelt werden, es bleibt fraglich, ob die Hypercalzämie allein eine Pankreatitis auszulösen vermag. Im Experiment gelang es bisher nicht, durch die Induktion einer Hypercalzämie eine Pankreatitis auszulösen

(CREUTZFELDT und SCHMIDT 1965). Die nach Injektion von Calciumchlorid in den Pankreasgang beschriebenen Pankreatitiden (FORELL und DOBOVICNIK 1964) lassen sich aufgrund der andersartigen Versuchsordnung nicht als vergleichbares Modell heranziehen.

Mehrfach entwickelte sich eine akute Pankreatitis oder ein Rezidiv einer akuten rekurrierenden Pankreatitis unmittelbar nach der operativen Korrektur des Hyperparathyreoidismus. Solche postoperativen Pankreatitiden wurden als Folge der intraoperativen Reizung des Vagus angesehen. Der auf einen Vagusreiz sezernierte Proteochylus soll bei gleichzeitigem Kreislaufkollaps infolge mangelnder Ausschwemmung aus der Drüse deren Selbstverdauung ermöglichen (BLEYL 1963).

Für die Genese der chronischen Pankreatitiden bei Hyperparathyreoidismus wurde die Möglichkeit eines der Calziphylaxie (SELYE 1962) ähnlichen Pathomechanismus erwogen (SCHMIDT und CREUTZFELDT 1970). Die im Tierexperiment auslösbaren calziphylaktischen Reaktionen am Pankreas mit sklerosierenden calzifizierenden interstitiellen Entzündungsprozessen ohne Azinuszellnekrosen (CREUTZFELDT und SCHMIDT 1965; SEIFERT 1965) entsprechen morphologisch aber nicht der chronischen calzifizierenden Pankreatitis des Menschen, wie sie von SARLES und SAHEL (1974) als typisch für den Hyperparathyreoidismus angesehen wurde.

Da sowohl die Pankreatitis als auch der Hyperparathyreoidismus, der in jugendlichem Lebensalter oft asymptomatisch bleibt, einen chronischen Verlauf nehmen können, läßt sich die Primärerkrankung nicht immer mit hinreichender Sicherheit eruieren. Es wurde die Frage aufgeworfen, ob die Pankreatitis immer im Gefolge eines Hyperparathyreoidismus entsteht oder ob sich im Verlauf einer chronischen Pankreatitis auch ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entwickeln könnte. In den meisten Fällen dürfte der Hyperparathyreoidismus die Grunderkrankung darstellen, auch wenn die begleitende Pankreatitis zuerst diagnostiziert wurde. Hierfür spricht, daß in mehreren Fällen eine Besserung oder ein vollkommenes Sistieren der Pankreassyptomatik eintrat (COPE, CULVER, MIXTER und NARDI 1957) nachdem der Hyperparathyreoidismus operativ korrigiert worden war. Auch die Fälle von postoperativen Pankreatitiden sowie von Pankreatitiden während para-

thyreotoxischer Krisen sprechen für einen präexistenten Hyperparathyreoidismus. Es gibt aber auch Hinweise dafür, daß sich gelegentlich auf dem Boden einer chronischen Pankreatitis mit Malabsorptionssymptomen, Steatorrhoe und Vitamin D-Mangel ein sekundärer Hyperparathyreoidismus entwickeln kann (DAVIES, DENT und WILLCOX 1956; PLOUGH und KYLE 1957). Ein weiterer Mechanismus, der die Entstehung eines sekundären Hyperparathyreoidismus bei chronischen oder rekurrierenden Pankreatitiden erklären könnte wurde von PALOYAN, PALOYAN und HARPER (1967) vorgeschlagen: Das erkrankte Pankreas setzt vermehrt Glucagon frei. Dieses führt - sei es durch eine direkte Wirkung am Skelett, sei es über eine vermehrte Calcitoninfreisetzung - zu einer Hypocalzämie, die eine regulative Hyperplasie der Epithelkörperchen nach sich ziehen kann. Diese regulative Hyperplasie könnte autonom werden und sodann in einen tertiären Hyperparathyreoidismus übergehen.

Die vielfältigen Hypothesen über die möglichen pathogenetischen Beziehungen zwischen Hyperparathyreoidismus und Pankreatitis spiegeln die eigentliche Problematik der formalen Pathogenese der Pankreatitis selbst wieder. So ist der formale Pathomechanismus, der bei der akuten Pankreatitis zur Entstehung der Azinuszellnekrose führt bis heute noch nicht ausreichend erklärt, während sich die folgenden entzündlichen Prozesse aufgrund unserer heutigen Kenntnisse der allgemeinen Pathologie entzündlicher Reaktionen und der hierbei beteiligten Mediatorsysteme hinlänglich interpretieren lassen. Bei der primär ohne tryptische Nekrosen einhergehenden chronischen (calzifizierenden) Pankreatitis mit fokalem Sekretstau, Bindegewebsproliferation und progressivem Parenchymverlust stellt sich die Frage nach den proliferationsstimulierenden und -unterhaltenden Faktoren. Erst die Berücksichtigung dieser grundlegenden Mechanismen des Entzündungsprozesses wird die Interpretation des Sonderfalles der Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus ermöglichen.

In der vorliegenden Arbeit werden die bisher bekannt gewordenen sowie drei eigene Fälle einer Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus ausgewertet. Die möglichen Pathomechanismen werden unter Berücksichtigung der bei der formalen Pathogenese

entzündlicher Reaktionen ablaufenden Prozesse sowie der möglichen Induktion solcher Prozesse im Gefolge einer hyperparathyreoten Stoffwechsellage diskutiert.

2. Kasuistik dreier Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus ⁺ ⁺⁺

2.1. Fall 1: G.F., 50-jähriger Mann

Der Patient erkrankte am Tag der stationären Aufnahme an schnell zunehmenden diffusen Leibschmerzen. Verdachtsdiagnose: Peritonitis bei Magenperforation oder Ileus. Frühere Anamnese: Seit Jahren rezidivierende Magenbeschwerden.

Aufnahmebefund: Kaum ansprechbarer Patient in erheblich reduziertem Allgemeinzustand. Schocksymptomatik: Blutdruckabfall, Tachykardie von 140 Schlägen/Min., fadenförmiger Puls, Blässe der Haut. Abwehrspannung über dem gesamten Abdomen, maximaler Druckschmerz im mittleren Oberbauch. Lunge auskultatorisch ohne Befund.

Abdomenübersichtsaufnahme: Unscharfe Zwerchfellbegrenzung, deutlicher Hochstand und mangelnde Beweglichkeit des rechten Zwerchfellanteils. Walnußgroße haubenförmige Luftblase unter der rechten Zwerchfellhälfte. Keine Spiegelbildungen im Sinne eines Ileus. Keine Sicheren Zeichen einer Perforation in die Bauchhöhle.

Wegen dringenden klinischen Verdachts auf eine Magenperforation wurde laparotomiert.

Operationsbericht (Auszug): Nach Eröffnung des Abdomens fand sich eine totale Pankreasnekrose mit trüb-grün-braunem Exsudat in der Bauchhöhle. Zahlreiche Fettgewebsnekrosen im Omentum majus, Mesenterium und Mesocolon transversum. Reichlich grün-braunes Exsudat in der Bursa omentalis. Ductus choledochus nicht gestaut, palpatorisch steinfrei. Totale Pankreatektomie: Entwicklung des Pankreas vom Schwanzteil, Kopfteil scharf vom Duodenum abgetragen, Durchtrennung des Ducts Wirsungianus, Übernähung des Stumpfes. Blutung in der Gegend des Milzstiels, Tamponade, Drainage. Wundverschluß.

⁺Die Fälle wurden bei BECKER (1973) erwähnt

⁺⁺Für die Überlassung der klinischen Befunde sei Herrn Prof. Spohn (Chirurgische Klinik der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe) und Herrn Prof. Zeh (II.Medizinische Klinik der Städt. Krankenanstalten Karlsruhe) gedankt

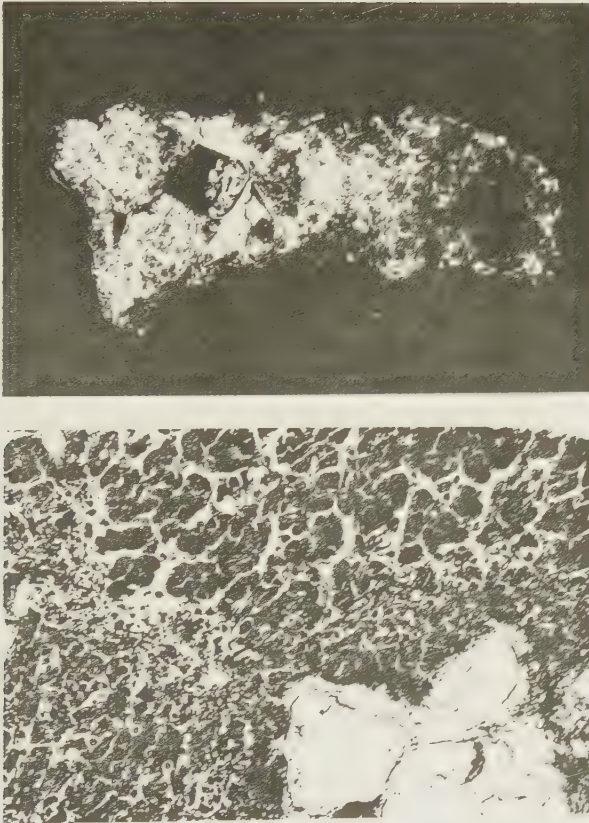


Abb. 1

50 jähriger Mann, Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus (SN 784/63, Patholog. Institut Karlsruhe)

- a) Ausgedehnte Zerstörung und tryptische Nekrosen der gesamten Bauchspeicheldrüse
 - b) Azinuszell- und Fettgewebsnekrosen umgeben von ödematösen, teilweise nekrobiotischen Drüsenbezirken
- H.E.-Färbung, Vergr.: 125 fach

Intraoperative Medikation: 175000 E. Trasylol, Clauden, Styptobion, Sangostop, Calcium, BVK, Redoxon, 1,5 mg Cordalin-Strophantin, 40 mg Urbason, 250 mg Scheroson Depot, 6x10 mg Konaktion, 500 ml Blutkonserve.

Blutzucker stieg von 278 mg% intraoperativ auf 440 mg% postoperativ. 32 E Depot-Insulin. Postoperativ weitere Bluttransfusionen. Patient verstarb 4 Stunden nach der Operation im Herz- und Kreislaufversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde

Sektionsbericht (Auszug) (SN 874/63): Zustand nach Totalexstirpation des Pankreas. Jauchige Fettgewebsnekrosen im retroperitonealen Fettgewebe, in der Umgebung der Duodenalschlingen und in der Mesenterialplatte bis in das linksseitige perirenale Fettgewebe reichend. Kleines, die Nebenschilddrüse kaum vergrößerndes Parathyroideaadenom der rechten unteren Parathyroidea. Chronische Cholezystitis. Multiple facettierte Gallenblasensteine in der Gallenblase und im Ductus choledochus bis kurz vor die Einmündung der Papilla Vateri. Blutungen aus einem Seitenast der Milzarterie, 1200 ml teils geronnenen Blutes in der freien Bauchhöhle und der Bursa omentalis. Hochgradige Anämie, toxische Verfettung der parenchymatösen Organe, insbesondere der Leber. Kompressionsatelektase der Lungenunterlappen.

Histologische Befunde

Pankreas: Ausgedehnte Zerstörung und tryptische Nekrose der gesamten Bauchspeicheldrüse (Abb.1a). Stellenweise Andauung der Gefäße mit entzündlicher Reaktion in den nicht der Andauung zugewandten Gefäßanteilen. In einigen weniger destruierten Drüsenanteilen befindet sich die Entzündung auf dem Stadium des Speichelödems und der beginnenden Azinuszellnekrose (Abb.1b). Hier liegen auch noch einzelne erhaltene Azinusbezirke vor, auf die Speichelödem und tryptische Nekrosen bereits übergreifen. Akute nekrotisierende Pankreatitis und jauchige Pankreasnekrose.

Nebenschilddrüse: Am Rande histologisch normalen Nebenschild-

drüsengewebes finden sich von Fettgewebe und lockerem Bindegewebe umgebene kleine Adenomknoten, die vorwiegend aus oxyphilen Zellen aufgebaut werden (Abb.2a). Vereinzelt lassen sich zwischen-gestreute Herde heller Hauptzellen ausmachen. Oxyphiles Adenom der Nebenschilddrüse.

Herzmuskel, rechts: Mäßige epi- und intermyocardiale Lipomato-se. Interstitielles Ödem und reaktive Vermehrung mesenchymaler Zellen. Herzmuskel, links: Hyaline Querbänderung und Vakuoli-sierung der Herzmuskelfasern. Mäßige Sklerose der Herzkranzge-fäße mit herdförmigen Intimaproliferationen. Inter- und intra-myocardiales Ödem.

Leber: Chronische Cholangiolitis. Narbige Verbreiterung der Peri-portalfelder mit Rundzellinfiltrationen und vereinzelt polymorph-kernigen Leukozyten besonders im Verlauf der Gallengänge (Abb. 2b). Kleine herdförmige entzündliche Infiltrate im Parenchym. Ausgeprägte disseminierte kleintropfige Vakuolisierung der Le-berepithelien und hochgradige groß- und mitteltropfige Leber-epithelverfettung.

Lunge: Eiweißreiches intraalveoläres Ödem mit minimaler zellulä-rer entzündlicher Infiltration. Streifenförmige Atelektasen des Parenchyms. Pulmonalarteriensklerose.

Nieren: Venöse und kapilläre Hyperämie. Mäßige Arteriosklerose. Hydropische Vakuolisierung der Tubulusepithelien und Tubulus-zellnekrosen.

2.2. Fall 2: E.W., 54-jähriger Mann

Der Patient erkrankte zwei Wochen vor der stationären Aufnahme an zunehmenden Oberbauchschmerzen. Zwei Tage vor der Klinikein-weisung Erbrechen, am Aufnahmetag nach einer leichten Mahlzeit plötzlich vernichtende epigastrische Schmerzen, Erbrechen, mo-torische Unruhe, Verwirrheitszustände. Anamnese bis auf einige Wochen zurückreichende Ischialgien unauffällig.

Aufnahmebefund: Patient in schlechtem Allgemeinzustand und Er-nährungszustand. Kreislaufkollaps, Blutdruck 105/70 mm Hg, Blässe der Haut und der Schleimhäute, motorische Unruhe, Verwirrheits-zustände. Starke Schmerzen über dem gesamten Abdomen.

Laborbefunde: Serumdiastase 1024 W.E., Rest-N 114 mg%, Leukozy-

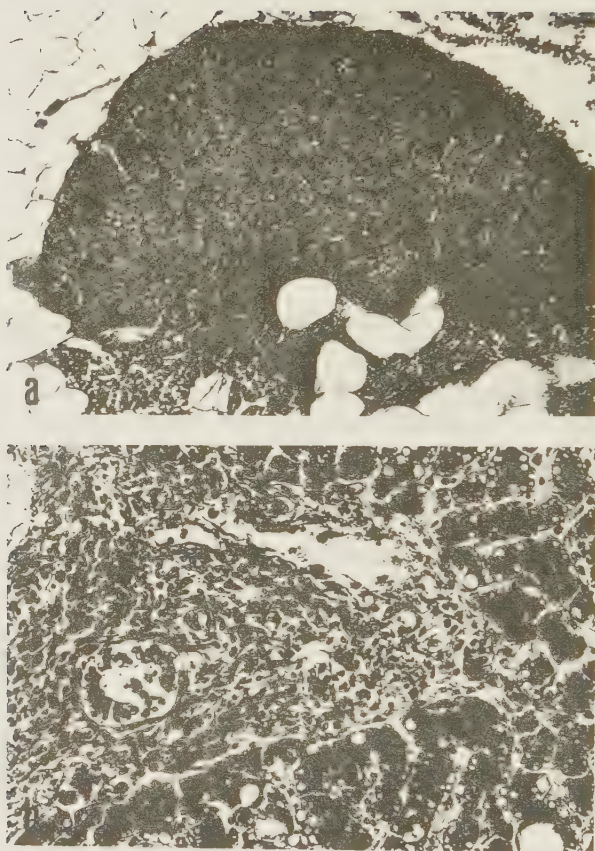


Abb. 2

50 jähriger Mann, Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus (SN 784/63, Patholog. Institut Karlsruhe)

- a) Parathyreoidea-Adenom, vorwiegend aus oxyphilen Zellen aufgebaut
- b) Chronische Cholangiolitis, narbige Verbreiterung der Periportalfelder mit Rundzell-Infiltration

H.E.-Färbung, Vergr.: a) 150 fach, b) 250 fach

ten 23700.

Abdomenübersichtsaufnahme: Meteorismus. Kein Anhalt für Perforation in die Bauchhöhle, kein Anhalt für Ileus.

Aufgrund der klinischen Symptomatik und der Laborbefunde wurde die Diagnose einer akuten Pankreatitis gestellt. Der Patient wurde mit hohen Dosen Trasylol, Deltacortril-Infusionen und mit Paraxin behandelt. Da die abdominelle Symptomatik progredient war und mit konservativen Maßnahmen nicht mehr beherrscht werden konnte und da sich die Möglichkeit einer Perforation klinisch nicht mit letzter Sicherheit ausschließen ließ, wurde drei Tage nach der stationären Aufnahme laparotomiert.

Operationsbericht (Auszug): Eröffnung der Bauchdecken. Fettgewebsnekrosen im Omentum majus, im visceralen und parietalen Peritoneum. Hämorrhagisches Exsudat im Abdomen. Magen, Duodenum und übriger Darm frei beweglich. Ductus choledochus nicht gestaut. Sulzig-ödematöse Durchtränkung des Ligamentum hepato-duodenale. Gallenblase vergrößert, leicht gestaut mit haselnußgroßen Konkrementen gefüllt. Drainage und schichtweiser Bauchdeckenverschluß.

Der Patient verstirbt unmittelbar post operationem im Herz- und Kreislaufversagen.

Pathologisch-anatomische Befunde

Sektionsbericht (Auszug) (SN 795/64): Vollständig blutig durchtränktes und von tryptischen Nekrosen durchsetztes Pankreas mit fibrös verdickter nicht durchbrochener Pankreaskapsel (Abb. 3a). Nur wenige erhalten gebliebene Parenchymreste. Verklebungen der Drüse mit der Magenhinterwand. Ausgeprägte Fettgewebsnekrosen im mesenterialen, retroperitonealen und perirenal Fettgewebe. Einzelne Fettgewebsnekrosen auch an der vorderen Bauchwand sowie im Fettgewebe des Pericard. Hämorrhagisches Exsudat in der freien Bauchhöhle und in beiden Pleuraräumen. An der rechtsseitigen kaudalen Parathyroidea ein 8x5x3 mm messendes zum Teil zystisches Adenom ohne Verbindung mit dem rechtsseitigen Schilddrüsenlappen. Chronische Cholezystitis und Cholelithiasis. Keine Gallensteine in den ableitenden Gallenwegen. Carnifizierende

Pneumonie des rechten Lungenmittellappens. Toxische Verfettung der Parenchymatösen Organe besonders von Leber und Nieren.

Histologische Befunde

Pankreas: Ausgedehnte nekrotisierende Entzündung der gesamten Bauchspeicheldrüse mit nur spärlichen erhaltenen Parenchymbezirken. Entzündliche Infiltration und Demarkation einzelner Nekroseareale. Andauung zahlreicher Gefäße. Ektatische Venen mit zahlreichen Abscheidungsthromben. Dilatierte Ausführungsgänge, die lichtoptisch leer erscheinen. Akute nekrotisierende Pankreatitis.

Nebenschilddrüse: Adenom vorwiegend aus Hauptzellen aufgebaut, die zumeist in von lockerem Bindegewebe umgebenen Trabekeln angeordnet, mancherorts auch einen azinären Aufbau zeigen (Abb.3b). Im Zentrum zahlreiche mit basophiler Flüssigkeit angefüllte Zysten. Kapsel gut abgegrenzt, keine Anzeichen einer malignen Entartung. Zystisches Hauptzelladenom.

Nieren: Ausgeprägte interstitielle Narbenfelder mit mäßigen vorwiegend rundzelligen Infiltraten neben frischeren Entzündungsherden mit Rundzellinfiltration und beginnender Bindegewebsproliferation. Herdförmige teils weit fortgeschrittene Tubulustrophie, teils zystische Tubulusdilatation. Periglomerulitis. Arterio-arteriolosklerose. Hyaline Verödung zahlreicher Glomeruli. Hydropische Vakuolisierung der noch erhaltenen Tubulusepithelien. Chronische Pyelonephritis mit Übergang in pyelonephritische Schrumpfniere.

Lunge: Auskleidung zahlreicher Alveolen mit dichten Fibrinnetzen. Herdförmig unterschiedlich stark ausgeprägte entzündliche Infiltration mit polymorphkernigen Leukozyten. Mangelnde Resorption der intraalveolären Fibrinniederschläge bei beginnender bindegewebiger Organisation. Hyaline Abscheidungsthromben in zahlreichen Gefäßen.

Leber: Periportalfelder unauffällig, Grenzlamelle nicht durchbrochen. Vermehrte intravaskuläre Leukozytose. Mäßige feintropfige Verfettung der Leberepithelien.

Herzmuskel, rechts: Epi- und intermyocardiale Lipomatose. Ausgeprägtes intermyocardiales Ödem. Dissoziierung des Muskelfasergefüges. Aktivierung des interstitiellen Mesenchyms. Vermehrte

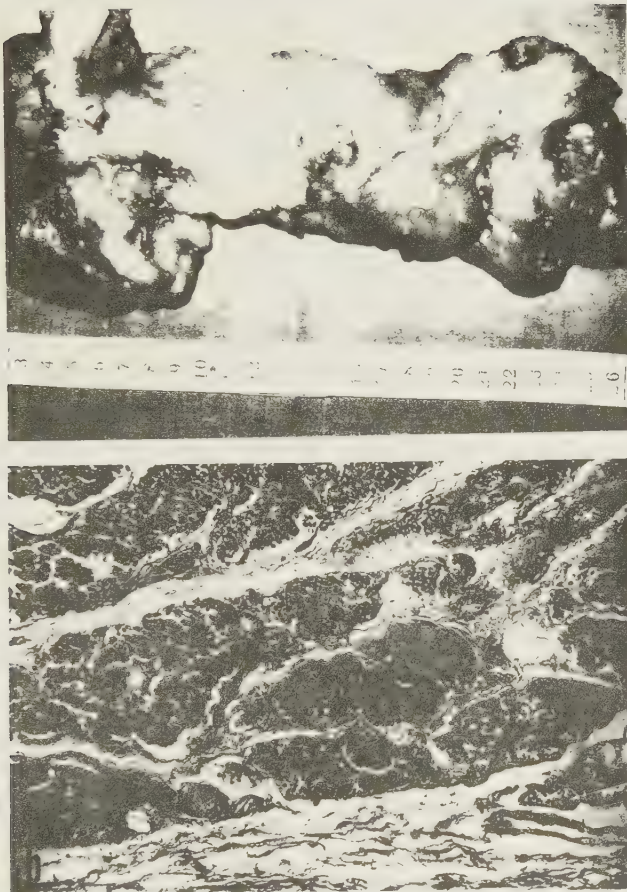


Abb. 3

54 jähriger Mann, Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus (SN 795/64, Patholog. Institut Karlsruhe)

- a) Subakute tryptische Pankreatitis ohne Durchbruch der Kapsel
- b) Parathyreoidea-Adenom, vorwiegend aus Hauptzellen aufgebaut
H.E.-Färbung, Vergr.: 100 fach

intravasale Leukozytose. Herzmuskel, links: Mäßiges intermyocardiales Ödem. Hypertrophie einzelner Muskelfasern mit Ausbildung bizarrer Kernformen.

2.3. Fall 3: M.H., 73-jährige Frau

Die Patientin erkrankte acht Tage vor der stationären Aufnahme mit krampfartigen Schmerzen im gesamten Abdomen, täglichem Erbrechen und Diarrhoen. Anamnestisch seit fünf Monaten gehäuftes Aufstoßen und Appetitlosigkeit. Drei Jahre zuvor: nicht insulinpflichtiger Altersdiabetes, Hypertonie (220-240/120 mm Hg), Linksschenkelblock.

Aufnahmebefund: Patientin in gutem Ernährungszustand. Erheblicher Palpationsschmerz im gesamten Abdomen. Fehlende Darmgeräusche bei relativ weichen Bauchdecken. Derbe Resistenz im gesamten Abdomen tastbar. Leber und Milz palpatorisch nicht vergrößert. Zwei Querfinger breite Dämpfung über der linken Lungenbasis. Mittelkalibrige Rasselgeräusche über beiden Lungen. Klopfeschmerz im linken Nierenlager. Wirbelsäule nicht klopf- oder druckempfindlich. Blutdruck 150/90 mm Hg.

Laborbefunde: BKS 115/130, Hämoglobin 8,7 g%, Erythrozyten 2,4 Millionen, Leukozyten 20500, Blutzucker 338 mg%, Natrium 125 mval/l, Kalium 4,45 mg%, Calcium 5,15 mval/l, Serumharnstoff 119 mg%, Diastase 16 W.E.. Urin: Eiweiß schwach positiv, spez. Gewicht 1008, Leukozyten 5-7, reichlich Plattenepithelien und Bakterien.

EKG: Linksschenkelblock, Verlängerung der AV-Zeit auf 0,24 Sekunden.

Trotz Infusionsbehandlung mit Lävulose und Elektrolyten weiterhin keine Darmtätigkeit. Zunehmendes Kreislaufversagen mit Abfall der systolischen Blutdruckwerte auf 110 mm Hg und Abnahme der Blutdruckamplitude. Übergang in comatösen Zustand und Exitus unter dem Bild des peripheren Kreislaufversagens vier Tage nach Klinikaufnahme.

Pathologisch-anatomische Befunde

Sektionsbericht (Auszug) (SN 993/67): Kirschgroßer Nebenschil-

drüsentumor am linken Seitenlappen der Schilddrüse gelegen (Abb. 4). Pankreas von ausgeprägten Parenchym- und Fettgewebsnekrosen durchsetzt. Fettgewebsnekrosen mit Kalkeinlagerungen im Omentum majus und in der Mesenterialplatte. Chronische Cholecystitis und Cholelithiasis. Ableitende Gallenwege frei von Konkrementen. Paralytischer Ileus: Atonie der Dünndarmschlingen und überblähtes Colon. Toxische Verfettung der parenchymatösen Organe insbesondere der Nieren, Verbreiterung der Nierenrinde. Allgemeine Arteriosklerose mit atheromatösen Beeten in der Brust- und Bauchorta, Sklerose der Hirnbasisgefäße, Arteriosklerose der Nieren, ausgeprägt Coronarsklerose. Chronisch substantielles Lungenemphysem.

Histologische Befunde

Pankreas: Ausgedehnte tryptische Nekrosen und Fettgewebsnekrosen im gesamten Pankreas. Fibrinreiches Exsudat um Gefäße und Nekroseareale. Leukozytäre Demarkation der Nekrosefelder neben einigen noch erhaltenen Parenchymbezirken mit vacuoliger Degeneration der Epithelien. Weite optisch leere Ductuli. Andauung der Gefäße und focale Hämorrhagien. Herdförmige beginnende Bindegewebsproliferation im Bereich kleinerer abgeräumter Nekroseareale. Subakute nekrotisierende Pankreatitis.

Nebenschilddrüse: Medulläres Hauptzelladenom mit geringgradig ausgeprägtem Stroma und allerseits gut abgegrenzter Kapsel. Keine Anzeichen für Malignität.

Herzmuskel, rechts: Breites subepicardiales Fettgewebe und streifenförmige Durchsetzung der Muskulatur mit Fettzellen. Hochgradiges Ödem und entzündliche Aktivierung des Mesenchym. Herzmuskel, links: Subepicardiale Lipomatose, interstitielles Ödem. Vacuolisierung der Muskelfasern. Arteriosklerotische Verdickung der Coronargefäße, disseminierte Herzmuskelschwielen.

Lungen: Rarifizierung der interalveolären Septula, konfluierend zu großen Emphyseblasen. Ödem und leukozytäre Infiltration des Schleimhautbindegewebes der Bronchien. Schleimpröpfe in zahlreichen Lumina. Unterschiedlich stark ausgeprägte Exsudation, Hämorrhagie und Infiltration gelapptkerniger Leukozyten in zahlreichen Alveolen mit Akzentuierung in der Umgebung kleinerer



Abb. 4

73 jährige Frau, Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus (SN 993/67, Patholog. Institut Karlsruhe)

Kirschgroßes Parathyreoid-idea-Adenom am linken Seitenlappen der Schilddrüse lokalisiert.

Bronchien. Hyaline Thromben in mehreren Gefäßen.

Leber: Hochgradige Verfettung und trübe Schwellung der Leberepithelien. Disintegration des Epithelverbandes, Erweiterung der Zentralvenen mit Kollapsnekrosen der Epithelien. Mäßige Aktivierung der Kupfferschen Sternzellen. Verbreiterte Portalfelder mit Rundzellinfiltraten.

Niere: Arterio-Arteriolsklerose, zahlreiche hyalin verödete Glomeruli. Rindennahe dichte Rundzellinfiltrate, sklerosierende Periglomerulitis. Breite rundzellig infiltrierte Narbenzüge im Markbereich. Obstruktion der Harnkanälchen. Tubulusepithelnekrosen und Vacuolisierung der erhaltenen Epithelien.

3. Analyse der klinischen und pathologischen Befunde bei 138 Fällen von Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

Zusammen mit den oben dargestellten drei Kasuistiken wurden 135 aus der Literatur entnommene Fälle von Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus statistisch ausgewertet. Bei 124 Fällen konnte die Originalkasuistik gesichtet werden, die Angaben von elf als "persönliche Mitteilungen" zitierten Fällen wurden aus der Sekundärliteratur übernommen (Aufstellung der Fälle, vgl. Anhang Seite 116). Da nicht immer eine ausführliche Darstellung der klinischen und pathologisch-anatomischen Daten vorlag, konnte bei der statistischen Bearbeitung der verschiedenen Fragestellungen nicht immer auf sämtliche Fälle zurückgegriffen werden (Tab. 2). Sofern prozentuale Angaben gemacht wurden, beziehen sich diese jeweils auf die Zahl der bei der speziellen Fragestellung auswertbaren Fälle. Soweit es die klinischen und pathologisch-anatomischen Daten ermöglichten, wurde zwischen Pankreatitiden bei primärem (132 Fälle) und sekundärem (6 Fälle) Hyperparathyreoidismus unterschieden.

Angaben über:	Primärer Hyperparathyreoidismus (132 Fälle)	Sekundärer Hyperparathyreoidismus (6 Fälle)
Alter	118	3
Geschlecht	122 (61♂; 61♀)	3 (1♂; 2♀)
Form der Pankreatitis	131	6
Patholog. Befunde der Parathyreoidea	117	6
Serumcalciumspiegel	103	4
Untersuchung des Skeletts	78	2
Untersuchung der Nieren	94	4
Untersuchung des Magens	49	1
Untersuchung der Gallenwege	41	0

Tab.2 Aufstellung der aus 135 Kasuistiken von Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus erhaltenen klinischen und pathologisch-anatomischen Befunde (einschließlich der eigenen Kasuistiken)

1.1. Die Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus

3.1.1. Geschlechts- und Altersverteilung

Die Pankreatitis tritt beim primären Hyperparathyreoidismus bei beiden Geschlechtern mit gleicher Häufigkeit auf (Tab.2). Die früher beschriebene Bevorzugung des männlichen Geschlechts (HERSKOVIC, KEATING und GROSS 1967; GADRAT, RIBET, PASCAL und SANNOU 1966) bei dieser Krankheitskonstellation konnte nicht bestätigt werden, ein gewisses Überwiegen des männlichen Geschlechts läßt sich allerdings daraus ableiten, daß das bekannte Überwiegen der weiblichen Patienten beim primären Hyperparathyreoidismus im Erwachsenenalter (Verhältnis Frauen/Männer 2/1; WERNLEY 1971) sich im vorliegenden Krankengut nicht widerspiegelt.

Die Krankheitskonstellation kann in jedem Lebensalter auftreten, die jüngste Patientin war ein 12 Jahre altes Mädchen (Fall Nr. 29). Die Altersverteilung entspricht weitgehend der des primären Hyperparathyreoidismus mit Bevorzugung der Altersgruppen zwischen

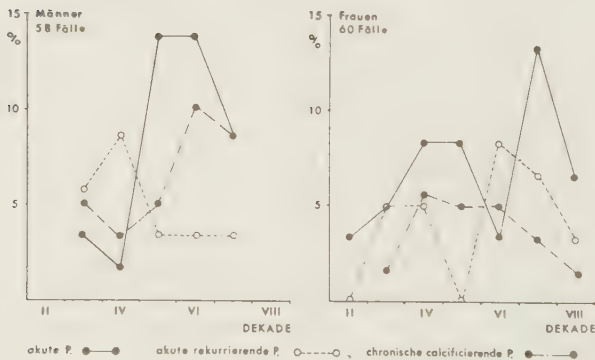


Abb. 5

Altersverteilung bei Männern und Frauen mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

dem 40. und 60. Lebensjahr. Die zweigipflige Altersverteilung bei den Frauen (Abb.5) wird durch einen hohen prozentualen Anteil schwangerer Frauen im jugendlichen Erwachsenenalter bedingt. Auffälligere Unterschiede in der Alters- und Geschlechtsverteilung finden sich bei den Fällen mit chronischer oder chronischer calzifizierender Pankreatitis. Diese tritt bei Männern häufiger auf, der Altersgipfel liegt bei den Frauen im frühen, bei den Männern dagegen im späten Erwachsenenalter.

3.1.2. Klinische Symptomatik

Bei 68% der Patienten wurde die Diagnose einer Pankreatitis vor derjenigen des Hyperparathyreoidismus gestellt. Bei der Mehrzahl der Patienten wurde der Hyperparathyreoidismus im Verlauf der Pankreatitis zumeist aufgrund unerwartet hoher Serumcalciumwerte oder nach letalem Ausgang bei der Obduktion entdeckt. Es fanden sich auch mehrjährige Verläufe rekurrierender oder chronischer Pankreatitiden (bis zu 9 Jahren; Fälle Nr. 71-75, 92, 93) bevor der Hyperparathyreoidismus diagnostiziert wurde. Daß der Hyperparathyreoidismus in diesen Fällen die eigentliche Primärerkrankung darstellt, kann sowohl aus der vielfach (39 Fälle) zu beobachtenden Besserung der Pankreassymptomatik nach operativer Korrektur des Hyperparathyreoidismus als auch aus einer Reihe für den Hyperparathyreoidismus charakteristischer klinischer Symptome geschlossen werden. Nierenkoliken, Nephrocalcinose und Nephrolithiasis, Hypertonie bei pyelonephritischer Schrumpfniere, chronische Urämie, Polyurie und Polydipsie, heftige Schmerzen von Seiten des Skelettsystems, eine Ostitis cystica generalisata, solitäre Knochenzysten, pathologische Frakturen und Adynamie lassen sich in der Anamnese der Patienten bis zu 25 Jahren zurückverfolgen und geben Hinweise auf einen schon längere Zeit bestehenden Hyperparathyreoidismus.

Bei 32% der Patienten wurde der Hyperparathyreoidismus vor der ersten Manifestation einer Pankreatitis bekannt. In etwa der Hälfte dieser Fälle entwickelte sich die Pankreatitis nach der operativen Korrektur des Hyperparathyreoidismus.

3.1.3. Pathologische Befunde der Nebenschilddrüsen

Die Diagnose des Hyperparathyreoidismus stützte sich im wesentlichen auf klinisch chemische Befunde wie Serumcalzium- und Serumphosphatspiegel sowie auf den Nachweis eines Parathyreoideatumors und dessen histologische Bestätigung. Radioimmunologische Bestimmungen des zirkulierenden Parathormons waren zum Zeitpunkt der Publikation der Mehrzahl der Kasuistiken noch nicht möglich.

Als pathologisch-anatomische Äquivalente des Hyperparathyreoidismus fanden sich bei 117 Patienten primäre Hyperplasien, Adenome oder Carcinome der Nebenschilddrüsen (Tab. 3 und 4). Bei 62 Patienten wurde die histologische Charakterisierung der Parathyreoideatumoren angegeben.

Primäre Hyperplasien der Epithelkörperchen fanden sich bei 8,5% der Patienten, Adenome lagen in 82% der Fälle vor. Es fanden sich sowohl solitäre als auch multiple Adenome, Adenome in Verbindung mit Carcinomen (4,2%) oder mit Hyperplasien (2,5%) der Epithelkörperchen. Die Lokalisation der Adenome entsprach der Varianz der anatomischen Lage der Drüse. Ihre Größe variierte von Mikroadenomen bis zu tastbaren Knoten. Wie allgemein beim Hyperparathyreoidismus (BLACK 1961; HELLSTRÖM 1961; ROTH 1962) überwiegen auch hier die Hauptzelladenome (31 von 41 histologisch differenzierten Fällen). Adenome aus hellen Zellen wurden bei sechs Patienten beschrieben, oxyphile Adenome lagen in vier Fällen vor (Fälle Nr. 41, 64, 117, eigene Kasuistik). In zwei weiteren Fällen fanden sich gemischte Adenome aus oxyphilen Zellen und Hauptzellen. Die hormonelle Leistung oxyphiler Adenome mit Serumcalziumwerten bis in den Krisenbereich wurde mehrfach beschrieben (SELZMAN und FECHNER 1967; LOUW und JOFFE 1974). Bei einem der hier beschriebenen Patienten mit oxyphilem Adenom fanden sich Serumcalziumwerte bis zu 9,5 mval/l (Fall Nr. 41), bei einem weiteren Patienten (Fall Nr. 117) lagen sie mit 5,0 mval/l im Normbereich.

Die Anzahl der Parathyreoideacarcinome (9,5%) liegt bei der Krankheitskonstellation Pankreatitis und Hyperparathyreoidismus deutlich über den sonstigen statistischen Angaben von 2,5% beim primären Hyperparathyreoidismus (vgl. Tab. 3).

Primärer Hyperparathyreoidismus

	1017 ⁺ Fälle	132 Fälle mit Gesamt- Zahl %	% ♂	% ♀	% ♂♀?
Hyperplasien	10,2	8,5	6,0	2,5	
Adenome	87,2	82,0	38,5	41,0	2,5
Carcinome	2,6	9,5	4,5	5,0	

⁺1017 Fälle von primärem Hyperparathyreoidismus entstammen den statistischen Angaben von BLACK (1961), HELLSTRÖM (1961) und ROTH (1962)

Tab. 3

Häufigkeit der verschiedenen Formen der Parathyreoideatumoren bei 132 Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus verglichen mit Angaben großer Statistiken

Befund:	Gesamt- Zahl	♂	♀	♂♀?
Hyperparathyreoidismus	15			
Adenome	52 ⁺	23	26	3
Primäre Hyperplasien	2	2		
Hauptzell-Adenome	31	13	18	
Helle-Zellen Adenome	6	5	1	
Oxyphile Adenome	4	2	2	
Hauptzell-Hyperplasie	2	1	1	
Helle-Zellen Hyperplasie	6	4	2	
Adenom und Hyperplasie	3	2	1	
Carcinome	6	3	3	
Carcinome mit Adenomen	5	2	3	

⁺davon 8 Fälle mit multiplen Adenomen

Tab. 4

Pathologische Befunde der Nebenschilddrüsen bei 132 Fällen mit Pankreatitis

Eine hormonelle Aktivität der Carcinome kann angenommen werden, da sich mit Ausnahme eines Falles (Fall Nr. 120) renale und ossäre Zeichen eines Hyperparathyreoidismus vorfanden. Die Serumcalciumwerte lagen im Mittel mit $8,8 \pm 1,6$ mval/l (10 Fälle) im Bereich parathyreotoxischer Krisen. Hohe Serumcalciumwerte sollten bei Hyperparathyreoidismus auf Carcinome hinweisen (SCHANTZ und CASTLEMAN 1973). Hormonell aktive Lungen- und Lebermetastasen wurden in einem Fall (Fall Nr. 34) vermutet.

3.1.4. Pathologische Befunde am Pankreas

Das Spektrum der in Begleitung eines Hyperparathyreoidismus auftretenden Pankreatitiden reicht von perakut verlaufenden nekrotisierenden bis hin zu chronischen calcifizierenden Formen. Die Systematisierung der beschriebenen Pankreatitiden ist jedoch problematisch. Neben laparoskopisch oder autoptisch gesicherten Pankreatitiden finden sich in anderen Fällen nur klinische Angaben über eine Oberbauchsymptomatik mit fraglich erhöhten Amylase- oder Diastasewerten. Oberbauchschmerzen, Erbrechen, Gewichtsverlust, Anorexie, Obstipation und Nausea sowie Kollaps, Schock und akutes Nierenversagen können beim Hyperparathyreoidismus allein, insbesondere bei parathyreotoxischen Krisen, in 66% der Fälle auch ohne begleitende Pankreatitis auftreten (FINK und FINFROCK 1961). Besondere Schwierigkeiten bietet auch die Terminologie der chronischen Pankreatitis (vgl. Seite 52), da, sofern keine histologischen Untersuchungen vorlagen, nicht ersichtlich war welche Form der Pankreatitis mit "chronisch", chronisch rekurrend, akut rekurrend, chronic relapsing, chronisch calcifizierend oder als Fibrose mit Calcifizierung bezeichnet wurde. Darüber hinaus kann die primär chronische Pankreatitis (chronische Pankreatitis, chronische calcifizierende Pankreatitis, s. unten) bei einer ausgeprägten Oberbauchsymptomatik mit heftigen Schmerzattacken eine akute oder akute rekurrende Pankreatitis vortäuschen. Aus akuten nekrotisierenden Pankreatitiden können sich "chronische" Pankreatitiden mit oder ohne Calcifizierungen entwickeln und in das nicht differenzierbare Stadium der totalen Pankreasfibrose übergehen.

Zur Systematisierung wurden die bei Hyperparathyreoidismus be-

	N	%- Anteil	%Anteil		Anzahl der Fälle autopt. oder lap. gesichert			klinisch diagnostiziert		
			♂	♀	♂	♀	♂♀?	♂	♀	♂♀?
akute Pankreatitis	54	41,0	16,6	20,4 ⁺	18	15	4	4	12	1
akute Pankreatitis calzifizierend	7	5,3	2,3	3,0	2	2		1	2	
akute rekurrende Pankreatitis	26	19,6	6,8	12,0 ⁺	3	6	1	6	10	
akute rekurrende Pankreatitis mit Calzifizierungen	8	6,1	4,6	1,5	1	1		5	1	
chronische Pankreatitis	6	4,5	0,8	3,7		1		1	4	
chronische calzifi- zierende Pankreatitis	28	21,2	15,0	5,0	11	1		9	6	1
totale Fibrose	3	2,3	1,5	0,8	1	2				

⁺ restliche Fälle: Geschlecht unbekannt

Tab. 5 Übersicht über die absolute und prozentuale Häufigkeit der verschiedenen Pankreatitisformen bei Männern und Frauen mit Hyperparathyreoidismus

beschriebenen Pankreatitiden nach formalpathogenetischen Gesichtspunkten in akute (nekrotisierende), akute rekurrende, chronische (nicht nekrotisierende) und chronische Calzifizierende Pankreatitiden klassifiziert. Die klinischen Diagnosen wurden sofern sie sich in diese Klassifizierung einreihen ließen übernommen, in einigen Fällen wurden sie entsprechend der anamnestischen, klinischen und morphologischen Angaben angeglichen. Über die Art der Diagnosestellung der Pankreatitiden (klinisch, autoptisch, laparoskopisch), die Häufigkeit der einzelnen Formen, das Geschlechtsverhältnis und die Häufigkeit der Calzifizierungen gibt Tabelle 5 Auskunft. Als Pankreassteine wurden makroskopisch sichtbare, im Ductus Wirsungianus liegende Konkreme bezeichnen, als Calzifizierungen mikroskopisch oder röntgenologisch diagnostizierte Kalkablagerungen.

In 46,3% der Fälle fanden sich akute Pankreatitiden, die in 11% der Fälle mit röntgenologisch oder histologisch nachgewiesenen Calcifizierungen des Pankreas vergesellschaftet waren. Pankreassteine wurden bei einem der Patienten gefunden. Als akute Pankreatitiden wurden alle Fälle klassifiziert, bei denen autopsisch oder laparoskopisch gesicherte "tryptische" Nekrosen des Pankreas vorlagen ohne Anzeichen einer Narbenbildung, die eine Klassifizierung als akute rekurrende Pankreatitis erlaubte. Die klinisch diagnostizierte akute Pankreatitis wurde als solche übernommen, auch wenn sie sich allein auf eine nicht spezifische Hyperamylasämie in Begleitung einer Oberbauchsymptomatik stützte. Die für die nekrotisierende Pankreatitis charakteristische Schocksymptomatik wurde in den klinischen Angaben meist vermißt.

Akute Pankreatitiden traten bei beiden Geschlechtern mit etwa gleicher Häufigkeit auf. In der Altersverteilung der akuten (sowie auch der akuten rekurrenden) Pankreatitiden fanden sich bei Frauen zwei Maxima, die im frühen und späten Erwachsenenalter lagen (Abb.5). Diese Verteilung wird durch den hohen Prozentsatz schwangerer Frauen mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus bedingt. Eine Schwangerschaft bei Hyperparathyreoidismus scheint einen Risikofaktor für die Entwicklung einer Pankreatitis darzustellen. Bleiben diese Fälle unberücksichtigt, so finden sich bei beiden Geschlechtern die Mehrzahl der Pankreatitiden in der 5. und 6. Lebensdekade.

Bei 15 Patienten traten akute oder akute rekurrende (s. unten) Pankreatitiden unmittelbar (Fall Nr.38, 14 Tage später) nach der operativen Korrektur des Hyperparathyreoidismus auf. Als Ursache des Hyperparathyreoidismus fanden sich bei diesen Patienten auffällig häufig (31%) Carcinome der Epithelkörperchen.

Akute rekurrende Pankreatitiden wurden bei 25,7% der Patienten beschrieben; der Anteil der Calcifizierungen lag mit 23,5% höher als bei den akuten Formen. Es dürfte sich hierbei um Calcifizierungen von Narben oder alten Parenchym- und Fettgewebnekrosen handeln. Die hier erfaßten akuten rekurrenden Pankreatitiden entsprechen der "chronic relapsing" Pankreatitis COMFORT's (COMFORT, GAMBILL und BAGGENSTOSS 1946). Ihr Charakteristikum stellt neben der Vernarbung ebenfalls die Parenchymnekrose dar (Abb.6).

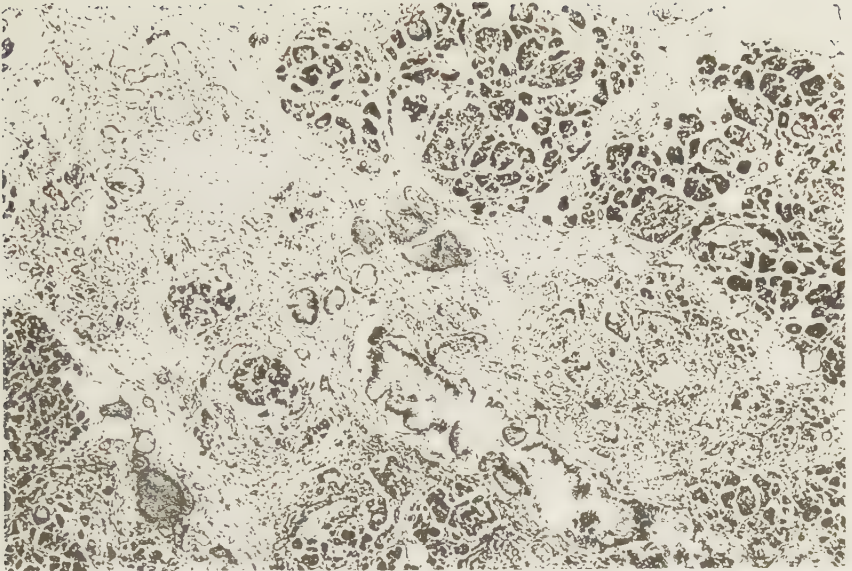


Abb. 6

Zustand nach akuter rekurrerender Pankreatitis mit Vernarbung untergegangener Drüsenabschnitte und Gang-erweiterung (aus BECKER 1973)

Liegen ausschließlich klinische Daten vor, so kann nicht mit Sicherheit zwischen dieser Form der Pankreatitis und der primär chronischen Form, die ebenfalls mit interkurrierenden Schmerz-attacken verlaufen kann, unterschieden werden.

Chronische Pankreatitiden ohne röntgenologisch nachgewiesene Calcifizierungen fanden sich in 4,5% der Fälle. Es handelte sich um autoptisch gesicherte fibrosierende Entzündungen ohne begleitende tryptische Nekrosen. Unter dieser Gruppe wurden auch klinisch diagnostizierte chronisch verlaufende Pankreatitiden mit den Zeichen einer Pankreasinsuffizienz geführt.

Chronische calcifizierende Pankreatitiden lagen bei 21,2% der Patienten vor. Sie traten bei Männern dreimal häufiger auf als bei Frauen. Es handelte sich in diesen Fällen um autoptisch gesicherte fibrosierende Entzündungsreaktionen mit Steinbildungen und/oder Parenchymcalcifizierungen die zumeist dem von SARLES,

SARLES und CAMATTE (1965) herausgearbeiteten Krankheitsbild entsprechen, das ohne tryptische Nekrosen verläuft. Unter diesem Begriff wurden auch klinisch diagnostizierte Fälle geführt, die eine Pankreasinsuffizienz und röntgenologisch gesicherte Calcifizierungen der Drüse aufwiesen und zumeist mit Oberbauchschmerzen einhergingen. Bei einigen Fällen mit Pankreascalzifizierungen ohne begleitende klinische Symptomatik könnte es sich sowohl um eine schmerzlose Form der chronischen Pankreatitis als auch um das Äquivalent einer allgemeinen Weichteilverkalkung handeln. Die Altersdifferenz zwischen chronischen calcifizierenden Pankreatitiden und akuten oder nicht calcifizierenden Formen (SARLES, SARLES und CAMATTE 1965; GADRAT, RIBET, PASCAL und SANNOU 1966) ließ sich an dem vorliegenden Patientengut nicht aufzeigen.

Eine totale Fibrose des Pankreas, deren Ursache - akute rekurrende oder chronische Pankreatitis - nicht mehr zu eruieren war, wurde bei drei Patienten beschrieben (2,3%). Bei diesen drei Patienten wurden auffallend hohe Serumcalziumwerte ($10,0 \pm 0,4$ mval/l) gefunden.

Wie einigen morphologischen Befunden entnommen werden kann, treten auch Kombinationsformen chronischer calcifizierender und akuter nekrotisierender Pankreatitiden auf. (vgl. Seite 78). Sofern sich die Parenchymnekrosen in narbiger Abheilung befanden (metatryptisches Stadium; BECKER 1973), wurden diese Fälle unter dem Begriff der chronischen calcifizierenden Pankreatitis klassifiziert, sofern akute tryptische Nekrosen überwogen wurden sie als akute oder akute rekurrende Pankreatitiden bezeichnet.

3.1.5. Pathologische Veränderungen der Nieren

Angaben über pathologisch-anatomische und röntgenologische Befunde an den Nieren sowie über Untersuchungen der Nierenfunktion lagen bei 94 Patienten vor (Tab. 6). Die häufigsten Befunde stellten Nephrocalcinosen (30,1%) (Abb. 7), Nephrolithiasis (22,5%) oder eine Kombination dieser beiden Erkrankungen (12%) dar. Die Koinzidenz der Nephrolithiasis im vorliegenden Patientengut liegt mit 43% der Fälle wesentlich niedriger als sie üb-

	N	%- Anteil	♂	♀	♂♀?
Nephrocalzinose	28	30,1	15 ⁺	13 ⁺⁺⁺	
Nephrolithiasis	21	22,6	12	8 ⁺⁺⁺⁺	1
Nephrocalz. und Nephrolithiasis	12	12,9	7 ⁺⁺	5	
Pyelonephritis	3	3,2	2	1	
Poly-Oligurie, Insuffizienz	14	15,0	5	8	1
ohne Befund	15	16,2	9	6	

+ - +++ je ein Fall mit Pyelonephritis

++++ 2 Fälle mit Pyelonephritis

Tab. 6

Pathologische Befunde an den Nieren bei 93 Patienten
mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

licherweise beim primären Hyperparathyreoidismus gefunden wird (70-80%; KEATING 1961). Demgegenüber ist die Häufigkeit der Nephrocalcinosen mit 35% der Fälle höher als bei anderen statistischen Angaben (KEATING, 1961; HELLSTRÖM und IVE MARK 1962), was sich aus dem hohen Anteil positiver Befunde histologisch untersuchter Nieren erklärt. Calciumablagerungen im Nierenparenchym führen zu Narbenbildung und begünstigen die Entwicklung und Persistenz einer chronischen Pyelonephritis, die bei fünf Patienten in Verbindung mit einer Nephrocalcinose oder Nephrolithiasis auftrat. Klinische Symptome wie Oligurie, Polyurie, Polydipsie, Isostenurie oder Niereninsuffizienz wurden bei 15% der Patienten angegeben.

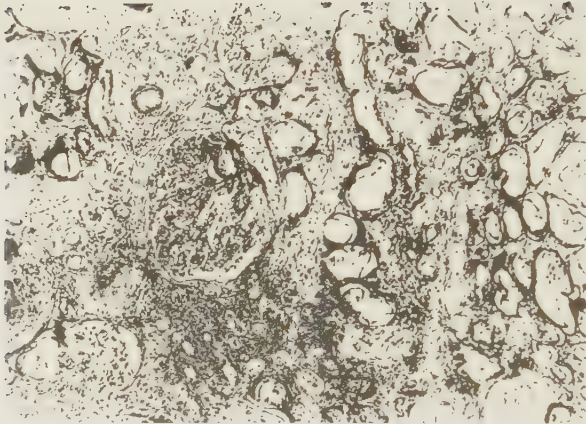


Abb. 7

59 jähriger Patient, primärer Hyperparathyreoidismus (SN 172/69, Patholog. Institut Berlin-Westend)

Nephrocalcinose, Kalkablagerungen entlang der tubulären Basalmembran und im Hilusbereich der Glomeruli. Destruktion der Tubulusepithelien, Tubulusatrophie, narbig verbreitertes Interstitium mit rundzelliger Infiltration, Periglomerulitis

H.E.-Färbung, Vergr.: 100 fach

3.1.6. Pathologische Befunde am Skelett

Befunde über Skelettuntersuchungen wurden 78 Patienten erwähnt (Tab. 7). Eine generalisierte Ostitis fibrosa cystica mit diszezierender Osteoklasie (Abb. 8) fand sich in 34% der Fälle, subperiostale Knochenresortionen an Phalangen oder Zahnalveolen, Acroosteolysen der Endphalangen, solitäre Knochencysten oder Osteoclastome und Mattglaserscheinungen des Schädeldaches wurden bei 24% der Fälle angeführt. Eine Osteoporose wurde bei vier Patienten beschrieben. Der bei 34% der Patienten zumeist röntgenologisch erhobene negative Befund schließt eine mögliche Skelettbeteiligung jedoch nicht aus, da sich mit empfindlicheren

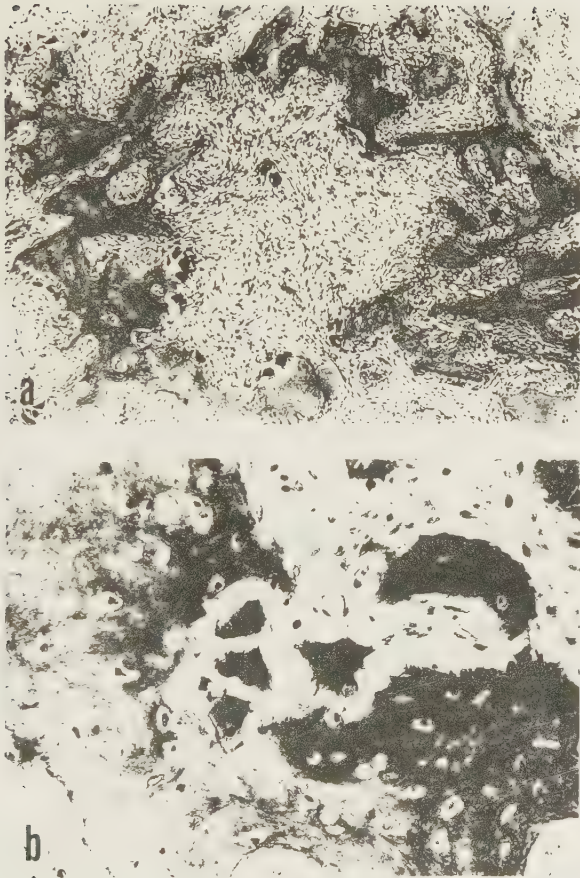


Abb. 8

59 jähriger Mann, primärer Hyperparathyreoidismus (SN-172/69 Patholog. Institut Berlin Westend)
Fibröse Metaplasie des Knochenmarks mit zahlreichen Osteoklasten und Resorptionslakunen an den Trabekeln.

H.E.-Färbung, Vergr.: a.) 100 fach, b.) 400 fach

Methoden (JOWSEY 1968) fast immer eine Skelettmanifestation des primären Hyperparathyreoidismus aufdecken läßt.

	N	♀- Anteil	♂	♀
Ostitis fibrosa Cystica gen.	43 ⁺	55,1	22	21
solitäre Cysten	2	2,7	2	
Osteoporose	5	6,4	4	1
Skelett- Veränderungen	1	1,3	1	
Ohne Befund	27	34,5	14	13

* Unter Ostitis fibrosa werden auch Fälle geführt, bei denen Skelettveränderungen "im Sinne" einer Ostitis fibr. angegeben

Tab. 7

Pathologische Befunde am Skelett bei 78 Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

3.1.7 Pathologische Befunde an den Gallenwegen

Gallensteine wurden bei 28,5%, eine zusätzliche Choledocholithiasis bei 9% der Patienten beschrieben (Tab.8). Fünfmal wurden frühere Cholezystektomien erwähnt. Bei einem Patienten wurde eine Gallenblasengangrän diagnostiziert. Eine Beziehung zwischen Gallenblasenaffektionen, Serumcalciumspiegel und Form oder Verlauf der Pankreatitis ließ sich nicht erkennen.

	N	♀- Anteil	♂	♀
Cholelithiasis	12	29,3	9,7	19,5
Chole-Choledocholithiasis	4	9,7	7,3	2,4
Cholezystektomie	5	12,2	4,9	7,3
Gallenblasenempyem	1	2,4	2,4	
ohne Befund	19	46,4	23,9	17,1

Tab. 8

Pathologische Befunde an den Gallenwegen bei 41 Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

3.1.8 Pathologische Befunde am Magen und Duodenum

Ein altes vernarbtes oder frisches Ulcus duodeni konnte (zumeist röntgenologisch) bei 17 Patienten nachgewiesen werden (vgl. Tab.9). Bezogen auf die Patientenzahl bei der entsprechende Angaben vorliegen (49) ergäbe sich eine überdurchschnittlich hohe Ulcuskoinzidenz von 34%; bezogen auf die Gesamtzahl der Fälle liegt sie mit 12,8% in der Größenordnung der oben (Seite 2) zitierten Statistiken. Mit Ausnahme eines Falles (Fall Nr. 94; chronische calcifizierende Pankreatitis) litten die Patienten mit Ulcera an akuten oder akuten rekurreierenden Pankreatitiden. Vier Patienten mit "calcifizierender Gastritis" (Abb.9) wiesen gleichzeitig auch Kalkmetastasen in mehreren Organen auf (Fälle Nr. 2, 34, 87, 129). Die in einem dieser Fälle (Nr. 34) mitgeteilten Serumcalziumwerte lagen bei 9,5 mval/l. Hohe Serumcalziumwerte (Fall Nr. 62; 8,5 mval/l) fanden sich ferner bei einem Patienten mit Achlorhydrie.

	N	%- Anteil	♂%	♀%
Duodenalulcera	18	36,7 ⁺⁺⁺	18,4	14,3
Magenulcera	1	2,0	2,0 ⁺	
Ulcusverdacht	4	8,2	6,2	2,0
calcifizierende Gastritis	4	8,2	2,0 ⁺⁺	6,2
Achlorhydrie	1	2,0	2,0	
Gastro- duodenitis	1	2,0	2,0	
ohne Befund	20	40,9	18,4	22,5

⁺ mit Duodenalulcus

⁺⁺ mit altem Ulcus

⁺⁺⁺ 2 Fälle: Geschlecht unbekannt

Tab. 9

Pathologische Befunde am Magen bei 49 Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus

3.1.9 Dystope Weichteilverkalkungen

Dystope Weichteilverkalkungen (vgl. Abb. 10) und Kalkmetastasen in den Konjunktiven wurden bei 17 Patienten beschrieben die sich von zwei Ausnahmen abgesehen (Serumcalzium unter 7,0 mval/l), in einer parathyreotoxischen Krise befanden. Die dystopen Kalkablagerungen betrafen zumeist mehrere Organe wie Lunge, Herz, Leber,

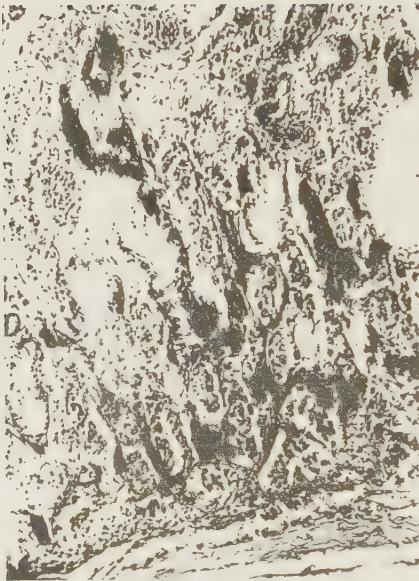


Abb. 9

59 jähriger Patient, primärer Hyperparathyreoidismus (SN 172/69, Patholog. Institut Berlin Westend)

Kalkmetastasen in der Magenschleimhaut bei hyperparathyreoter Krise

H.E.-Färbung, Vergr.: 100 fach

Pleura und Gelenkkapsel. Bei einer 29-jährigen Frau (Fall Nr.34) bestand zusätzlich eine calzifizierende Obliteration der Arteria pancreatico duodenalis und lienalis mit Ausbildung anämischer Milzinfarkte.

3.1.10 Koinzidierende Erkrankungen

Bei 15 Patienten fanden sich weitere koinzidierende Erkrankungen wie Coma diabeticum, Thyreodea-Carcinom, thyreotoxische Krise, Myxödem, Lupus erythematodes discoides, Leberzirrhose, subakute Leberdystrophie, Gicht, Ileitis terminalis, bakterielle Endokarditis und Inselzellcarzinom. Sie wurden auf Tabelle 11 mit den entsprechenden Formen der dabei aufgetretenen Pankteatitiden zusammengefaßt.

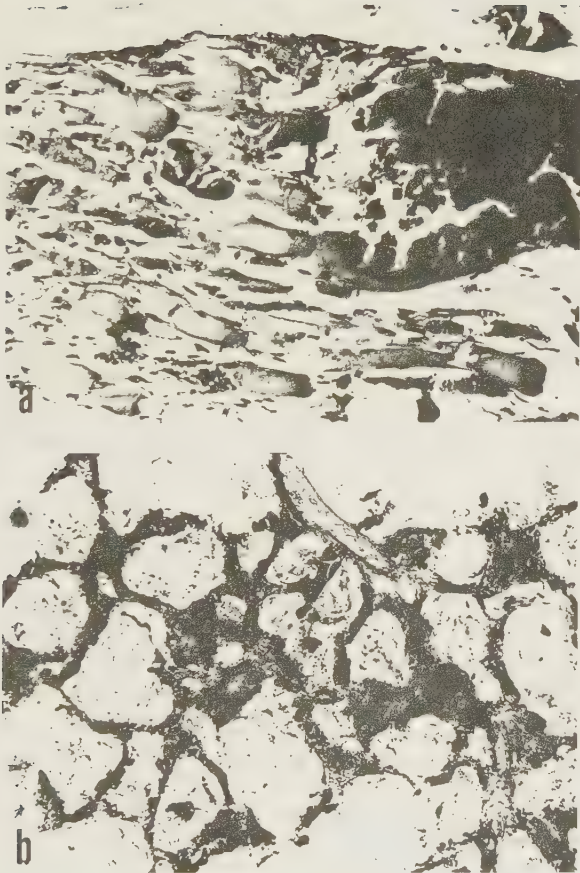


Abb.10

59 jähriger Patient, primärer Hyperparathyreoidismus (SN 172/69, Patholog. Institut Berlin-Westend)

Diffuse Calcinose bei hyperparathyreoter Krise

a) Kalkmetastasen im Herzmuskel

b) Kalkablagerungen in den Alveolarsepten der Lunge

H.E.-Färbung, Vergr.: a) 200 fach, b) 100 fach

Fall Nr.	Form der Pankreatitis	koinzidierende Erkrankungen
106	akute rekurrende Pankreatitis calzif.	Diabetisches Coma
9	akute Pankreatitis	Thyreoidcarcinom
22	akute rekurrende Pankreatitis	" + atop. Dermatitis
122	akute Pankreatitis	thyreotoxische Krise
59	akute Pankreatitis	Myxödem
83	akute Pankreatitis	Lupus erythematosus
84	chronische calzif. Pankreatitis	Gicht
94	akute rekurrende Pankreatitis calzif.	Gicht
95	akute Pankreatitis	Gicht
66	akute Pankreatitis	subakute Leberdystrophie
115	akute Pankreatitis	Leberzirrhose, dystrophischer Schub
82	chronische calzif. Pankreatitis	Ileitis terminalis
74	chronische calzif. Pankreatitis	Nicht β -Zellcarcinom
123	chronische Pankreatitis	bakterielle Endocarditis perinephrit. Abszess
98	chronische calzif. Pankreatitis	Melanom

Tab.10

Koinzidierende Erkrankungen bei 15 Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus.

3.1.11 Schwangerschaft

Bei sieben Patientinnen trat die Pankreatitis während der Gravidität oder unmittelbar postpartum auf. Bezogen auf die weiblichen Patienten zwischen 18 und 45 Jahren entwickelte sich bei 34% der Patientinnen die Pankreatitis während der Schwangerschaft und verlief in vier Fällen letal. Es handelte sich mit Ausnahme eines Falles mit einer totalen Pankreasfibrose um akute nekrotisierende Pankreatitiden ohne Calzifizierungen. Bei zwei weiteren Patientinnen (Fall Nr. 20, 37) mit chronischer

und akuter rekurrerender Pankreatitis bestanden anamnestische Hinweise auf eine Aggravierung der Pankreatitiden während früherer Schwangerschaften.

3.1.12 Alkoholabusus

Bei neun Patienten wurde ein Alkoholabusus erwähnt. Eine besondere Beziehung zu einer bestimmten Form der Pankreatitis ließ sich unter diesen neun Fällen nicht erkennen (akute (2), akute rekurrerende (4), chronische (1) und chronische calcifizierende (2) Pankreatitiden). Bei einer Frau mit einer akuten rekurrerenden Pankreatitis ohne Calcifizierungen kam es auch nach operativer Korrektur des Hyperparathyreoidismus bei fortbestehendem Alkoholabusus zu weiteren Pankreatitiden (Fall Nr. 73).

3.1.13 Organmanifestation des Hyperparathyreoidismus, Serumcalciumspiegel und Pankreatitis

Aufgrund der vorherrschenden klinischen Symptome kann eine renale, ossäre oder gemischte Form des primären Hyperparathyreoidismus unterschieden werden (WANKE 1965). Im vorliegenden Patientengut findet sich eine renale Manifestation bei 28,4%, eine ossäre bei 9,8% und eine gemischte (renale ossäre) Manifestation bei 49% der Fälle. Eine abdominelle Manifestation, die sich allein in Form einer akuten, akuten rekurrerenden oder chronischen Pankreatitis äußerte, kann bei 12,8% des hier allerdings selektionierten Krankengutes angenommen werden (Tab.11). Eine solche Unterteilung spiegelt jedoch nur eine vordergründige - und bedingt durch begrenzte diagnostische Möglichkeiten und mangelnde Angaben in den Kasuistiken - auch irreführende Bedeutung der Organbeteiligung wieder (vgl. Skelett-beteiligung). Beziehungen zwischen der Organmanifestation des Hyperparathyreoidismus und der Entwicklung und der Form der Pankreatitiden lassen sich nicht ableiten.

Eine positive Korrelation scheint demgegenüber zwischen der Höhe der Serumcalciumkonzentration und Form der Pankreatitis zu bestehen. Bei den akuten und akuten rekurrerenden Pankreatitiden liegt der Serumcalciumspiegel deutlich höher als bei chronischen und chronischen calcifizierenden Pankreatitiden

Manifestation des Hyperparathyreoidismus⁺

	renal	ossär	abdomi- nell	gemischt
akute Pankreatitis	15,7	2,7	4,3	17,1
akute Pankreatitis calzifizierend	1,4			7,1
akute rekurrende Pankreatitis	2,8	4,3	7,1	5,7
akute rekurrende Pankreatitis mit Calzifizierungen		1,4		2,8
chronische Pankreatitis	1,4			1,4
chronische calzifi- zierende Pankreatitis	5,7	1,4	1,4	11,4
totale Fibrose	1,4			3,5
	28,4	9,8	12,8	49,0

⁺70 auswertbare Fälle

Tab. 11

Prozentuale Verteilung der akuten, akuten rekurrenden und chronischen Pankreatitiden bei verschiedener klinischer Manifestation des Hyperparathyreoidismus

	N	% Anteil		Anzahl der Fälle autopsisch oder laparoskopisch gesichert			klinisch diagnostiziert	
		♂	♀	♂	♀	o:	♂	♀
akute Pankreatitis	8,5±1,7	8,5±1,3	8,5±1,9	8,7±1,5	8,9±1,8	8,3±1,8	7,2±1,2	6,1±2,0
akute Pankreatitis calzifizierend	8,5±1,6	8,2±0,0	8,5±1,8		9,3±2,0		8,2±0,0	7,5±0,9
akute rekurrende Pankreatitis	7,1±1,0	7,2±1,0	7,1±1,1	7,4±1,1	8,1±0,7		7,0±0,9	6,8±1,0
akute rekurrende Pankreatitis mit Calzifizierungen	7,7±1,3	7,0±0,4	8,9±0,0		10,2±0,0		7,6±0,4	8,9±0,0
chronische Pankreatitis	6,4±0,3	6,5±0,0	6,3±0,3				6,5±0,0	6,3±0,3
chronische calzifiz. Pankreatitis	6,3±1,0	6,3±1,0	6,3±0,7	6,1±1,0	5,5±0,0		6,5±1,1	6,8±0,2

Tab. 12

Mittlere Serumcalziumwerte ($\bar{x} \pm s_1$) bei den verschiedenen Formen der Pankreatitis. Serumcalziumwerte liegen bei Patienten mit akuten Pankreatitiden höher als bei Patienten mit chronischen Entzündungsformen

(vgl.Tab.12).Zur Berechnung dieser Werte wurde jeweils der höchste in den Kasuistiken angegebene Serumcalciumwert herangezogen.

Im vorliegenden Patientengut finden sich bei Serumcalciumwerten über 7,5 mval/l (entsprechend einer parathyreotoxischen Krise) in 86,5% der Fälle akute und akute rekurrierende Pankreatitiden; chronisch calzifizierende Pankreatitiden liegen dagegen nur bei 4,5% dieser Fälle vor. Eine Ausnahme bilden drei Fälle mit hohen Serumcalciumwerten, bei denen eine totale fibröse Verödung des Pankreas vorlag (Fall Nr.34, 77, 125) , so daß sich eine akute nekrotisierende Entzündung nicht mehr entwickeln konnte.Auch in diesen Befunden spiegelt sich die Schwierigkeit der Systematisierung klinisch diagnostizierter Pankreatitisformen wieder. Gerade bei den klinisch diagnostizierten Fällen akuter rekurrierender Pankreatitiden finden sich mehrfach Serumcalciumwerte, die im Bereich derjenigen bei chronischer und chronisch calzifizierender Form liegen. Erst die Auswertung der autoptisch oder laparoskopisch diagnostizierten akuten rekurrierenden Pankreatitiden verdeutlicht den Unterschied der Serumcalciumkonzentration bei diesen beiden Formen der Pankreatitis (vgl. Tab. 12)

Bei drei Patienten mit akuter, chronischer und chronischer calzifizierender Pankreatitis lagen die Serumcalciumwerte im Normbereich (Fall Nr. 3, 56, 117), bei zwei dieser Patienten (Fall Nr. 3,56) wurden die Serumcalciumwerte über längere Zeiträume kontrolliert, eine episodische Hypercalcämie konnte jedoch nicht mit Sicherheit ausgeschlossen werden. Bei diesen Fällen wäre eine normocalcämische Form des Hyperparathyreoidismus zu diskutieren, zumal in einem Fall (117) neben einer Ostitis fibrosa cystica auch Zeichen einer Osteomalacie bestanden. Die Hypercalcämie kann bei hohen Parathormonkonzentrationen im Blut durch andere koinzidierende Erkrankungen wie z.B. eine Osteomalacie maskiert sein (DENT, JONES und MULLAN 1975). Da jedoch keine Angaben über die Konzentration des ionisierten Calcium im Serum vorlagen, bleibt es fraglich, ob wirklich ein normocalzämischer Hyperparathyreoidismus vorlag.

3.2 Pankreatitis bei sekundärem Hyperparathyreoidismus

Ein sekundärer Hyperparathyreoidismus wird bei sechs der hier erfaßten Patienten (5%) angegeben. Bei vier Fällen (Nr. 17, 102 - 104) entwickelte sich der Hyperparathyreoidismus im Gefolge einer chronischen Niereninsuffizienz. Drei Patienten waren Transplantatempfänger (die zugrundeliegende Nierenerkrankung wurde nicht angegeben). In einem Falle bestand eine maligne Nephrosklerose. Bei allen vier Patienten konnte histologisch eine sekundäre Hyperplasie der Epithelkörperchen gesichert werden. Zwei dieser Patienten starben an einer akuten Pankreatitis, ein Patient (Fall Nr. 104) zeigte nach mehreren schweren klinisch diagnostizierten akuten Pankreatitiden, die ausschließlich während der Dialysebehandlung auftraten, bei der Autopsie ein total fibrös verödetes Pankreas. Bei dem vierten Patienten wurde lediglich die autoptische Diagnose "Pankreatitis" erwähnt. Die bei zwei Patienten (Fall Nr. 102, 103) erhaltenen Serumcalziumwerte lagen jeweils bei 8,0 mval/l.

Bei zwei weiteren Patienten (Fall Nr. 67, 105) bestand schon Jahre vor der Diagnose des Hyperparathyreoidismus eine chronische calzifizierende bzw. eine akute rekurrende Pankreatitis, die beide mit Pankreasinsuffizienz einhergingen. Bei einem dieser Patienten (Fall Nr. 105) bestand zusätzlich eine chronische Glomerulonephritis. Die Serumcalziumwerte wurden als erhöht (Fall Nr. 105) bzw. mit 6,1 mval/l (Fall Nr. 67) angegeben. Bei dem letzteren Patienten wurde aufgrund der klinischen Untersuchungsergebnisse auf einen sekundären Hyperparathyreoidismus geschlossen, eine histologische Untersuchung der Epithelkörperchen erfolgte jedoch nicht. Bei dem zweiten Patienten (Fall Nr. 105) lag ein Hauptzelladenom vor, so daß hier ein tertiärer Hyperparathyreoidismus in Frage käme. Die Entwicklung eines sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus bei Pankreasinsuffizienz ist jedoch selten und scheint nur dann einzutreten, wenn zusätzliche Maldigestions- und Malabsorptions-Syndrome vorliegen wie z.B. eine Sprue oder eine Dyskinesie der Gallenblase (DAVIES, DENT und WILLCOX 1956; LAMOTTE-BARILLON, TRICOIR und LABROUSSE 1964; CABNEL, VOOG, RIVAL und de MARIGNY 1965; CABANEL, PHELIP, VOOG, BERTHON, VERDIER, GRAS und GILOT 1970).

4. Weitere Literaturhinweise auf Pankreatitiden bei Hyperparathyreoidismus

Weitere Angaben über die Häufigkeit und die Form der Pankreatitis an einem größeren Patientengut mit primärem Hyperparathyreoidismus wurden von CREUTZFELDT und SCHMIDT (1965) sowie von HERSKOVIC (1967) gemacht. CREUTZFELDT und SCHMIDT beschrieben bei 370 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus in 6,2% der Fälle eine Pankreatitis (65% akute, 35% chronische Pankreatitiden). Calcifizierungen waren in 24% der Fälle nachweisbar. HERSKOVIC (1967) fand bei 450 Patienten mit primärem Hyperparathyreoidismus in 2,9% der Fälle eine Pankreatitis. Es handelte sich hierbei um akute (33%) und akute rekurrende Pankreatitiden (47%) sowie um Pankreascalcifizierungen ohne anamnestic Angaben über eine klinische Symptomatik (20%).

Diese Arbeiten sowie weitere Hinweise auf die Koinzidenz von Pankreatitis und Hyperparathyreoidismus (vgl. Tab. 1; ALTENÄHR, SEEMAN und SEIFERT 1969; CAREY und FITZGERALD 1968) erlauben jedoch keine statistische Auswertung einzelner Fälle. Anhand der Gesamtzahl von 1565 Fällen von primärem Hyperparathyreoidismus ergibt sich, sieht man von den Fällen mit hyperparathyreotoxischer Krise ab (FINK und FINFROCK 1961), eine mittlere Häufigkeit der Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus von 7% gegenüber einem nichtselektionierten Patientengut, bei dem eine Pankreatitis in weniger als 0,18% der Fälle auftritt (BECKER 1973).

Geht man von der Pankreatitis aus, so besteht keine auffallende Koinzidenz mit einem Hyperparathyreoidismus. Bei akuten Pankreatitiden (270 Fälle) wurden ein Hyperparathyreoidismus in 1,1% der Fälle gefunden (DOERR und WANKE 1965; SARLES 1965; GÜLZOW 1965). Bei 136 Fällen chronischer calcifizierender Pankreatitiden wurde in keinem Falle ein Hyperparathyreoidismus festgestellt (SARLES 1965; OWENS und HOWARD 1965). Untersuchungen des Phosphat- und Calciumstoffwechsels bei fünf Fällen mit akuter und 20 Fällen mit chronischer Pankreatitis (GADRAT, RIBET, PASCAL und SANNOU, 1966) ergaben, daß in fünf Fällen bei chronischer Pankreatitis Störungen des Phosphor- und Calcium-

stoffwechsels mit konstanter Erniedrigung des Serumphosphats vorlagen. Die Serumcalziumwerte waren jedoch nur in zwei Fällen mäßig erhöht (5,7 und 5,65 mval/l). Die Autoren vermuten, daß diese Störungen des Mineralhaushaltes, die auf einen Hyperparathyreoidismus hindeuten, für die Calzifizierungen chronischer Pankreatitiden möglicherweise auch anderer Ätiologie von Bedeutung sind. Ähnliche Untersuchungen wurden von CABANEL, PHELIP, VOOG, BERTHON, VERDIER, GRAS und GILOT (1970) bei Patienten mit chronisch calzifizierender Pankreatitis durchgeführt. Bei fünf von neun untersuchten Patienten wurde ebenfalls aufgrund der Erniedrigung des Serumphosphats und weiterer klinischer Ergebnisse (Vitamin D-Therapie) ein primärer Hyperparathyreoidismus vermutet und eine solitäre abdominelle Manifestation dieses primären Hyperparathyreoidismus als "forme pancréatique lithiasique" gefordert. Bei einem weiteren Patienten sprechen die Untersuchungsergebnisse für die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden einer chronisch calzifizierenden Pankreatitis mit zusätzlichen Malabsorptions- und Maldigestionssyndromen. Auf eine ätiologische Beziehung des vermuteten primären Hyperparathyreoidismus zur chronischen calzifizierenden Pankreatitis kann bei diesen Fällen jedoch nicht mit Sicherheit geschlossen werden, da alle Patienten der letzteren Arbeitsgruppe zusätzlich einen chronischen Alkoholabusus aufwiesen.

5. Die Pathogenese der Pankreatitis bei primärem Hyperparathyreoidismus

Die Analyse der pathogentischen Zusammenhänge zwischen Pankreatitis und Hyperparathyreoidismus muß sich nicht nur mit den verschiedenen Erscheinungsformen der bei diesem Krankheitsbild auftretenden Pankreatitiden auseinandersetzen, sondern auch mit der Problematik der formalen und kausalen Pathogenese der Pankreatitis selbst. Daneben sind auch zusätzliche "ätiologische" Faktoren einer Pankreatitis, die bei mehreren Patienten gleichzeitig vorlagen, zu berücksichtigen. Es stellt sich die Frage, inwieweit die Hypersekretion von Parathormon oder die daraus resultierende Störung des Mineralhaushaltes für die Entwicklung der akuten oder chronischen Entzündungsprozesse des Pankreas verantwortlich sind und welche zusätzlichen Faktoren die Entstehung einer Pankreatitis auf dem Boden einer hyperparathyreoten Stoffwechsellage begünstigen. Funktionsanalysen der Pankreassekretion bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus lassen vermuten, daß Funktionsänderungen und -störungen des exokrinen Pankreas auftreten können. Eine gestörte exkretorische Funktion der Drüse stellt allein sicherlich nicht die einzige Ursache der in ihrer formalen Pathogenese unterschiedlichen entzündlichen Reaktionen des Organs dar. Die veränderte Funktion könnte jedoch ein Terrain vorbereiten, auf dem eine unter physiologischen Bedingungen noch kompensierbare Noxe nicht mehr toleriert wird.

5.1. Pankreasfunktion und Hyperparathyreoidismus

5.1.1 Biologie des Parathormons

Parathormon wird in der Parathyreoidea nach Abspaltung eines N-terminalen Peptids aus seinem Prohormon freigesetzt (CHU, MacGREGOR, LIU, HAMILTON und COHN, 1973). Für seine biologische Wirkung ist die N-terminale Aminosäuresequenz 1-29 notwendig (POTTS, TREGEARE, KEUTMANN, NIALI, SAUER, DEFTOS, DAWSON, HOGAN und AURBACH 1971). Die Sekretion von Parathormon wird durch die Konzentration des ionisierten Calcium im Blut kontrolliert (FISCHER, OLDHAM, SZEMPER und ARNAUD 1972); Sekretionsstimulation und -hemmung folgen sehr schnell einer Konzentrationsänderung des ionisierten Calciums (SHEPWOOD, HERMANN und BASSETT

1970). Das Serumphosphat beeinflusst die Sekretion von Parathormon mittelbar über eine Änderung der Konzentration des ionisierten Calciums; ebenso wirkt eine Alkalose oder Acidose (KAPLAN, PESKIN und JAFFE 1972; Übersicht: FISCHER, BLUM, HUNZIKER und BINSWANGER 1975). Hinzu treten möglicherweise auch hormonelle Regulationsmechanismen: Calcitonin stimuliert in pharmakologischer Dosis Parathyreoidea-Zellkulturen zur Parathormonsekretion (FISCHER, OLDHAM, SIZE MORE und ARNAUD 1971). Auch Vitamin D₃ (1,25-Dihydroxycalciferol) scheint bei der Sekretion des Parathormons eine Rolle zu spielen (HENRY und NORMAN 1975; OLDHAM, FISCHER, SHEN und ARNAUD 1974; ARNAUD, GLORIEUX, SCRIVER 1972; FISCHER, BINSWANGER, FANCONI, ILLIG, BAERLOCHER und PRADER 1973). Der Abbau des Hormons erfolgt hauptsächlich in Leber und Niere (ZULL und REPKE 1972; FANG und TASHJIAM 1972; MARTIN, MELLICK, de LUISE 1969; ORIMO, FUGITA, MORII und NAKAO 1965). Nach Nephrektomie oder bei chronischer Niereninsuffizienz ist die Halbwertszeit immunreaktiven Parathormons verlängert (HRUSKA, KOPELMAN, RUTHERFORD, KLAHR und SLATOPOLSKY 1975).

Die Störungen des Mineralhaushaltes bei Hyperparathyreoidismus resultieren aus der Wirkung des Parathormons auf die Effektororgane Skelett, Niere und Intestinaltrakt. Durch eine vermehrte intestinale Calciumaufnahme, eine Stimulierung der Skelettresorption und eine gesteigerte tubuläre Reabsorption von Calcium führt Parathormon zu einem Anstieg des Serumcalciums. Dazu tritt eine Parathormon-bedingte renale Phosphatausscheidung mit folgender Hypophosphatämie. Die Vermittlung der Hormonwirkung erfolgt wahrscheinlich durch die Stimulierung der Adenylcyclase nach Bindung des Parathormons an die Rezeptoren der Effektorzellen (Übersichten: AURBACH und HEATH 1974; BORLE 1974; TALMAGE und MUNSON 1972).

Am Skelett führt Parathormon zu einer Aktivierung und Proliferation der Osteoklasten und zu einer Aktivierung der Osteozyten. Vermehrt freigesetzte lysosomale Enzyme steigern den Abbau der Knochenmatrix (Übersichten: PARFITT 1976; SEIFERT, SCHÄFER und SCHULZ 1975). In der Niere hemmt Parathormon die Reabsorption von Calcium, Phosphat und Natrium im proximalen und fördert die Calciumrückresorption im distalen Tubulus.

Die tubulären Mechanismen, die zu einer Veränderung der Calcium- und Phosphatclearance führen, sind noch nicht vollständig geklärt (Übersicht: AURBACH und HEATH 1974). Im Intestinaltrakt reguliert Parathormon die Calciumresorption zusammen mit Vitamin D, indem es den Calciumtransport durch die Darmepithelien stimuliert, ein Prozess, der über einen Natriumpumpen-abhängigen aktiven Stoffwechselprozess abläuft (BIRGE, SIWITZER und LEONARD 1974). Vitamin D stimuliert dabei die Synthese des intrazellulären Calcium-bindenden Proteins (FRASER und KODICEK 1973).

Parathormon scheint jedoch nicht nur die Niere, das Skelett und den Darmtrakt zu beeinflussen. Es wurde vermutet, daß es allgemein für die Regulation des Transportes und der intrazellulären Konzentration von Calciumionen verantwortlich ist (CANTERBURY, LEVY, RUIZ und REISS 1974). So stimuliert Parathormon an Thymozyten, Ehrlich-Ascites-Tumorzellen und Hela-Zellen den Calciumtransport durch die Zellmembran (WHITEFIELD, McMANUS, YOUNDALE und FRANKS 1971; BORLE 1968). An Rattenleberzellen steigert Parathormon die Calciumaufnahme um 41 - 56% (CHAUSMER, SHERMAN und WALLACH 1972). Ein weiterer Hinweis für die allgemeine Wirkung des Parathormons auf den Calciumtransport könnte in der Stimulierung des transplazentaren Calciumtransports (ANAST 1976) gesehen werden. Ferner beschrieben TOVERUD und MUNSON (1965) eine Beeinflussung der Sekretion laktierender Drüsen nach Parathormonapplikation, WEINBERGER und Mitarbeiter (WEINBERGER, SPERLING und De VRIES 1973) beobachteten im Mundspeichel hyperparathyreoter Patienten eine vermehrte Calciumausscheidung.

5.1.2 Pankreassekretion und Hyperparathyreoidismus

5.1.2.1 Cyclische Nucleotide und Calcium als Vermittler der Pankreassekretion

Für die Sekretion des Bauchspeichels sind zwei morphologisch und funktionell verschiedene Drüsenabschnitte verantwortlich. Die Wasser- und Bikarbonatsekretion erfolgt durch die zentro-azinären Zellen und die Isthmusepithelien, deren physiologischer Stimulator das Sekretin darstellt. Die Stimulus-Sekretionskupplung verläuft in diesen Zellen unter Vermittlung des durch eine Aktivierung der Adenylcyclase freigesetzten cyclischen AMP

DOMSCHKE, KONTUREK, DOMSCHKE, DEMPINSKI, THOR, KROL und DEM-LING 1975; BENZ, ECKSTEIN, MATTHEWS und WILLIAMS 1972; LEMON und BHOOLA 1975; CASE, JOHNSON und SCRATCHERD 1972; DESCHODT-LANCKMAN, ROBBERECHT, De NEEF, LABRIE und CHRISTOPHE 1975; TOMPKINS und KUCHENBECKER 1973; CASE und SCRATCHERD 1972a,b; RUTTEN, De PONT und BONTING 1972).

Für die Synthese und Sekretion der Pankreasenzyme sowie für die Sekretion von Calciumionen (GOEBELL, STEFFEN und BODE 1972) sind die Pankreasazinuszellen verantwortlich, die durch Pankreozymin, Acetylcholin und Gastrin stimuliert werden. Die Ansichten über die Mechanismen der Stimulus-Sekretionskupplung in diesen Zellen sind heute noch kontrovers. Hinsichtlich der Beteiligung von cyclischem AMP liegen widersprüchliche Ergebnisse vor, die an verschiedenen Versuchssystemen wie z.B. an isolierten Azinuszellen (GARDNER, CONLON und KLAUVELMAN 1975) an Gewebehomogenaten und Gewebefragmenten (RUTTEN, De PONT und BONTING 1972; KLAUVELMAN, CONLON und GARDNER 1975; DESCHODT-LANCKMAN, ROBBERECHT, De NEEF, LABRIE und CHRISTOPHE 1975; LEMON und BHOOLA 1975; MAROIS, MORISSET und DUNNIGAN 1972), an perfundierten Organen (BENZ, ECKSTEIN, MATTHEWS und WILLIAMS 1972) und bei in vivo Untersuchungen (CASE, JOHNSON, SCRATCHERD und SHERATT 1972; ROBBERECHT, DESCHODT-LANCKMAN, De NEEF, LABRIE und CHRISTOPHE 1974) gewonnen wurden. Da die Untersuchungen ferner mit verschiedenen Methoden (z.B. Stimulierung mit Hormonen unterschiedlichen Reinheitsgrades oder cholinergischen Substanzen, Hemmung der Phosphodiesterase, Applikation von cyclischem AMP oder seines Dibutyryl-derivats) und an verschiedenen Spezies durchgeführt wurden, sind die Einzelergebnisse schon aus diesem Grunde nicht ohne weiteres vergleichbar (KULKA und STERNLICHT 1968; RIDDERSTAP und BONTING 1969; KNOELL, TOSKES, REBER und BROOKS 1970; TOMPKINS und KUCHENBECKER 1972; MORISSET und WEBSTER 1971; MAROIS, MORISSET und DUNNIGAN 1972; GARDNER, CONLON und ADAMS (1976).

Man neigt heute mehr zu der Vorstellung, daß dem Calcium die entscheidende Rolle als "second messenger" bei der Stimulus-Sekretionskupplung in der Pankreasazinuszelle zukommt (Abb. 11).

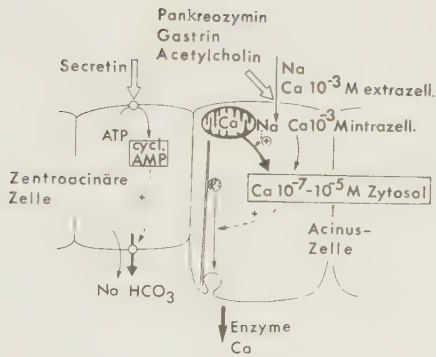


Abb. 11

Mechanismus der Flüssigkeits- und Enzymsekretion im Pankreas. Sekretin stimuliert die Wasser- und Bicarbonatsekretion durch die zentroacinarischen Zellen. Pankreozymin, Gastrin und Acetylcholin (das einen differentiellen Rezeptor besitzt) stimulieren die Calcium- und Enzymsekretion. Die intrazelluläre Erhöhung des ionisierten Calcium im Zytosol erfolgt aus intrazellulären Calciumspeichern, möglicherweise (CASE und CLAUSEN 1973) über einen Na-abhängigen Mechanismus (verändert nach BERRIDGE 1975)

So steht die Sekretionsleistung der Azinuszelle in direkter Beziehung zur Konzentration des ionisierten Calcium im Zytosol, die etwa ein Tausendstel des intrazellulären Gesamtcalciums ausmacht (STEER, ATLAS und LEVITZKI 1975) und die nach einem Sekretionsstimulus kurzfristig in der Zelle ansteigt (CASE und CLAUSEN 1973; GARDNER, CONLON und KLAEVEMAN 1975; CLEMENTE und MELDOLESI 1975). Die Beziehungen zwischen dem ionisierten intrazellulären Calcium und der Enzymsekretion werden durch Untersuchungen mit Calciumionophoren belegt. Solche Ionophoren werden wahrscheinlich in die Zellmembran inkorporiert und ermöglichen dadurch den Eintritt extrazellulären Calciums in die Zellen ohne dabei die selektive Permeabilität der Zellmembran oder die zelluläre Energieproduktion zu beeinflussen. Am Rattenpankreas kann die Amylasesekretion durch das Ionophor A23187 bei ent-

sprechender extrazellulärer Calciumionenkonzentration unter Umgehung eines Hormonstimulus induziert werden (EIMERL, SAVION, HEICHAL und SELINGER 1974; WILLIAMAS und LEE 1974). Auf welchem Wege die nach einem Sekretionsstimulus eintretende Erhöhung des intrazellulären Calciums zustande kommt, ließ sich bisher nicht eindeutig klären. Es wurde vermutet, daß die Hormonrezeptoren nach Bindung mit dem Stimulator eine solche Konformationsänderung erfahren, daß sie als Ionophor wirksam werden (SCHRAMM und SELINGER 1974) und den Übertritt von extrazellulärem Calcium und Natrium in die Zellen erlauben (MATTHEWS und PETERSEN 1973). Andererseits besteht die Möglichkeit, daß intrazelluläres Calcium aus den Calciumspeichern, die nahezu das gesamte intrazelluläre Calcium beinhalten (Mitochondrien, Plasmalemm und Mikrosomen) durch den Stimulus in das Cytosol freigesetzt werden (MATTHEWS, PETERSEN und WILLIAMS 1973; CLEMENTE und MELDOLESI 1975), da gezeigt werden konnte, daß beim perfundierten Rattenpankreas die Amylase-sekretion unabhängig vom extrazellulären Calcium verläuft (ARGENT, CASE und SCRATCHERD 1973; CASE und CLAUSEN 1973; CASE 1973), und daß an isolierten Pankreaszellen durch Pankreozymen und andere Stimuli zwar der Calciumefflux, nicht aber der Calciuminflux in die Zelle erhöht wurde (GARDNER, CONLON und KLAEVEMAN, ADAMS und ONDETTI 1975). Der Calciumefflux geht der Amylase- oder Enzymsekretion zeitlich voraus (CASE und CLAUSEN 1973; GARDNER, CONLON, KLAEVEMAN, ADAMS und ONDETTI 1975; MATTHEWS, PETERSEN und WILLIAMS 1973).

Das refraktäre Verhalten der Pankreasazinuszelle nach wiederholter Stimulierung auch gegenüber andersartigen Stimulatoren (GARDNER, CONLON, KLAEVEMAN, ADAMS und ONDETTI 1975) könnte durch eine Erschöpfung der intrazellulären Calciumspeicher der Azinuszelle erklärt werden. Eine Nachladung der intrazellulären Speicher aus dem extrazellulären Calciumpool ist für eine geregelte Enzymsekretion der Azinuszelle notwendig und erklärt den Bedarf einer bestimmten Konzentration extrazellulären Calciums (HOKIN 1966; BENZ, ECKSTEIN, MATTHEWS und WILLIAMS 1972; ROBBERECHT und CHRISTOPHE 1971; HEISLER, FAST und TENNENHOUSE 1972; KANNO 1972; ARGENT, CASE und SCRATCHED 1973; CASE und CLAUSEN 1973).

5.1.2.2 Extrazelluläres Calcium und Pankreassekretion

Aufgrund der engen Verknüpfung zwischen intra- und extrazellulärer Calciumionenkonzentration und Sekretionsleistung der Azinuszelle stellt sich die Frage, ob beim Hyperparathyreoidismus durch die erhöhte Konzentration an extrazellulärem ionisiertem Calcium eine Funktionssteigerung der Azinuszelle eintreten kann. Nach Injektion von Calciumchlorid in die Arterie isolierter perfundierter Katzenpankreaten wurde eine Steigerung der Enzym- und Calciumsekretion gemessen, die durch den Calciumchelatbildner EGTA (Äthylenglycol-bis-3-amino-äthyläther-N,N',N'-Tetraessigsäure) hemmbar war (SCHULZ, MILUTONOVIC, KONDO und SACHS 1975). Bei Ratten dagegen führte eine Hypercalzämie zu keiner bemerkenswerten Änderung der Pankreassekretion (ZIEGLER, MINNE, HOTZ, NEUMANN und GOEBELL 1973). Beim Hund ließ sich nach intravenöser Calciuminfusion (Anstieg des Serumcalcium um 0,8 mval/l) eine vermehrte Enzym- und Calciumsekretion sowie eine Steigerung der Volumen- und Bicarbonatsekretion auslösen (VERISSE, TISCORNIA, PASTOR, PAULI und DURBEC 1976). Auch beim Menschen führte eine durch Calciuminfusionen induzierte Hypercalzämie (von 6,8 bis 8,0 mval/l) bei simultaner Basisstimulierung der Drüse mit Sekretin zu einer gesteigerten Enzym- und Calciumsekretion (GOEBELL, STEFFEN, BALTZER und BODE 1973; HOTZ, MINNE und ZIEGLER 1971; MALAGELADA, HOLTERMULLER, SIZEMORE und GO 1976). Eine zusätzlich vermehrte Volumsekretion wurde von GOEBELL, STEFFEN, BALTZER und BODE (1973) gemessen. Auch ohne simultane Sekretinstimulierung ließ sich eine leichte Steigerung der basalen Enzym- und Calciumssekretion nach intravenöser Calciumchloridinfusion nachweisen (HOTZ, MINNE und ZIEGLER 1971; MALAGELADA, HOLTERMULLER, SIZEMORE und GO 1976). Die durch eine Hypercalzämie auslösbare Steigerung der Pankreassekretion scheint dabei von der Konzentration des ionisierten Calciums im Serum abzuhängen (HOLTERMULLER, MALAGELADA, McCALL und GO 1976; MALAGELADA, HOLTERMULLER, SIZEMORE und GO 1976).

Auf welchem Wege die Erhöhung der extrazellulären Calciumionenkonzentration die Pankreassekretion stimuliert, ist noch ungeklärt. Ein direkter Eingriff des extrazellulären Calciums in den Sekretionsmechanismus der Azinuszelle scheint aus zellphysiologischen Gesichtspunkten fraglich. Die Ionenpumpen der intakten Zellmembran vermögen einen Calciumgradienten von 10^{-7} bis 10^{-3} Mol

(intrazellulär/extrazellulär) ohne weiteres aufrecht zu erhalten und somit eine Akkumulation passiv in die Zelle eingeströmten Calciums zu verhindern (STEER, ATLAS und LEVITZKI 1975). Selbst bei der Stimulierung isolierter Pankreasazinuszellen mit Pankreozymin konnte ein vermehrter Calciuminflux in die Zellen nicht gemessen werden (GARDNER, CONLON, KLAEVEMAN, ADAMS und ONDETTI 1975). Es wäre jedoch möglich, daß bei einer erhöhten extrazellulären Calciumkonzentration die Auffüllung der durch einen Sekretionsreiz entleerten Speicher schneller erfolgt, und somit die Refraktärzeit gegenüber einem Stimulus verkürzt wäre, wodurch sich die Potenzierung der Pankreozyminwirkung bei einer Hypercalzämie (MALAGELADA, HOLTERMULLER, SIZEMORE und GO 1976) erklären ließe. Auch scheint nach heutigen Befunden dem extrazellulären Calcium am Pankreas eher die Aufrechterhaltung einer geregelten Membranfunktion zuzukommen als eine direkte Stimulierung der Enzymsekretion (CLEMENTE und MELDOLESI 1975).

Möglicherweise beruht die Stimulierung der Pankreassekretion auf einer durch die Hypercalzämie bewirkten Freisetzung gastrointestinaler Hormone. So konnte eine Freisetzung von Gastrin durch eine Hypercalzämie beobachtet werden (TRUDEAU und McGUIGAN 1969; REEDER, JACKSON, BAN, GLENDINNEN, DAVIDSON und THOMPSON 1970). Gastrin wiederum vermag die Enzymsekretion des Pankreas zu stimulieren (VALENZUELA, WALSH und ISENBERG 1976). Daneben könnte eine Hypercalzämie auch durch eine Freisetzung von Acetylcholin (SMALLWOOD 1976) oder von Pankreozymin selbst die Pankreassekretion anregen (MALAGELADA, HOLTERMULLER, SIZEMORE und GO 1976).

5.1.2.3 Parathormon und Pankreassekretion

Da extrazelluläre Calciumionen nicht direkt die Pankreasazinuszelle zu stimulieren scheinen und da mehrere Fälle von Pankreatitiden bei Hyperparathyreoidismus mit einer normalen bzw. einer nur wenig erhöhten Serumcalciumkonzentration einhergehen, muß bedacht werden, ob nicht Parathormon selbst die Azinuszelle beeinflussen könnte. Nach bisher vorliegenden tierexperimentellen Untersuchungen ließe sich eine sekretionsstimulierende Wirkung des Parathormons an der Azinuszelle vermuten. So fanden WIZEMANN, KLEWER und SCHÜTTERLE (1974) nach Applikation von 20 Collip-Einheiten Parathormon am isolierten perfundierten Katzenpankreas einen mit einem Pankreozyminstimulus vergleichbaren Anstieg der

Calzium- und Enzymsekretion. Auch beim Hund wurde nach Parathormonstimulierung eine erhöhte Calziumkonzentration im Bauchspeichel und eine vermehrte Volumsekretion gemessen (HERSKOVIC, WAKIM, BARTHOLOMEW, CAIN, und JONES 1965). Durch Transplantation von 40 - 80 isogenen Nebenschilddrüsen gelang es bei Ratten eine dem Hyperparathyreoidismus vergleichbare Stoffwechselsituation auszulösen (KELLY 1968) und bei diesen Tieren eine signifikant erhöhte Calzium- und Enzymsekretion des Pankreas nachzuweisen. Eine stärkere Erhöhung der Serumcalziumkonzentration wurde jedoch nur bei gleichzeitiger Thyreo-Parathyroidektomie erreicht. Nicht thyreo-parathyroidektomierte Tiere mit nur mäßiger Steigerung des Serumcalziums reagierten jedoch ebenfalls mit einer erhöhten Enzym- und Calziumsekretion des Pankreas, was für einen stimulierenden Effekt des Parathormons selbst sprechen könnte.

5.1.2.4 Pankreassekretion bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus

Die bisher vorliegenden Daten über die Pankreasfunktion bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus sind scheinbar widersprüchlich. Dies liegt zum Teil daran, daß die Untersuchungen der Pankreasfunktion während verschiedener Stadien der Erkrankung erfolgten. Bei hyperparathyreoten Patienten, die noch keine Verminderung der Pankreasenzymsekretion aufwiesen, kam es nach einem Sekretinstimulus zu einer vermehrten Calziumausscheidung, während bei Patienten mit verminderter Enzymsekretion die Calziumsekretion gegenüber einem Normalkollektiv unverändert war (GOEBELL, HORN, BODE, und GOSSMANN 1970; BALTZER, GOEBELL und MÜLLER-REINHARDT 1974). Ferner fanden GOEBELL, HORN, BODE und GOSSMANN (1970) bei Patienten mit Hyperparathyroidismus eine vermehrte Sekretion von Lipase, Trypsin, Chymotrypsin und Amylase nach Pankreozyminreiz, die Bicarbonatsekretion war dagegen unverändert. Bei Patienten mit fortgeschrittenem Hyperparathyreoidismus und renaler Symptomatik fand sich dagegen eine Einschränkung der Calzium- und Enzymsekretion bei nur mäßiger Beeinträchtigung der Bicarbonatsekretion (GOEBELL, HORN und BODE 1967; HORN, GOEBELL und BODE 1967), obwohl eine klinisch manifeste Pankreassymptomatik nicht vorlag. Ähnliche Beobachtungen wurden auch von anderen Untersuchern beschrieben (KURLANDER, RASKIN, und KIRSNER 1963; HANSKY 1967; SCHMIDT, CREUTZFELDT, WITTICH, und RÖTTGER 1968; CREUTZFELDT, SCHMIDT und RÖTTGER 1966).

Bei einigen der Patienten mit chronischen und chronischen calzifizierenden Pankreatitiden bei Hyperparathyreoidismus (Fall Nr. 30, 32, 40, 67, 69, 134) zeigten Untersuchungen der Pankreasfunktion sowohl eine Verminderung der Enzym- als auch der Bicarbonatsekretion. Diese Befunde entsprechen denen einer fortgeschrittenen chronischen Pankreatitis, die Anfangsstadien mit einer möglichen Enzymhypersekretion sind in diesem selektionierten Patientengut verständlicherweise nicht mehr erfaßbar.

Die bisher vorliegenden Befunde über die Pankreassekretion bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus lassen vermuten, daß in den Initialstadien der Erkrankung bzw. zu einem Zeitpunkt bei dem eine Parenchymschädigung der Drüse noch nicht eingetreten ist, die Calzium- und Enzymsekretion auf einen Sekretionsstimulus vermehrt ist, während die Volum- und Bicarbonatsekretion nicht entsprechend zunimmt. Eine verminderte Sekretionsleistung manifestiert sich dagegen erst bei einem fortgeschrittenen Parenchymschaden. Es wäre möglich, daß die anfänglich vermehrte Calzium- und Enzymsekretion einmal das pathogenetische Substrat für die bei Hyperparathyreoidismus auftretenden chronischen calzifizierenden Pankreatitiden darstellt und zum andern auch das Risiko gegenüber einer akuten nekrotisierenden entzündlichen Reaktion erhöht.

5.2 Die chronische und chronische calzifizierende Pankreatitis - Folge der Pankreasfunktionsstörung

5.2.1 Begriffsdefinition der chronischen Pankreatitis

Da eine einheitliche Definition der chronischen Pankreatitis nicht vorliegt, war es schwierig, aus den in den Kasuistiken mitgeteilten Daten die Fälle mit chronischen Pankreatitiden nach formalpathogenetischen Gesichtspunkten zu systematisieren. So wurde z.B. bei einem Patienten (Fall Nr. 14) die Pankreatitis als "Pankreatitis", "Schub einer chronischen Pankreatitis" und "rezidivierende Pankreatitis" bezeichnet. Ähnlich wird auch bei einem anderen Patienten (Fall Nr. 27) einmal von "akuter Pankreatitis", von "rekurrierenden Episoden der Pankreatitis" und von "chronischer Pankreaserkrankung" gesprochen.

Die Schwierigkeit einer klinisch und pathologisch-anatomisch einheitlichen Klassifizierung der chronischen Pankreatitis spiegelt sich auch in den über 100 Jahre (CLAESSEN 1842) andauernden Bemühungen um eine Begriffsdefinition wieder. Unter dem Begriff "chronische Pankreatitis" faßte OSLER (1898) alle Erkrankungen des Pankreas zusammen, die zum Endbild der Organvernarbung unter Parenchymschwund führen. Hierzu zählen auch chronische Pankreatitiden, mit inter- und intraazinärer Fibrose, die als Begleitreaktion des Pankreas bei Infekten oder Erkrankungen des Magen-darmtraktes gefunden werden (BECKER 1973). Die Fibrose wird als Folge der Sklerosierung eines chronischen interstitiellen Ödems angesehen (STINSON, BAGGENSTOSS und MORLOCK 1952; BECKER 1973).

Als chronic relapsing Pankreatitis beschrieb COMFORT (1946) eine Form, die die Summe wiederholter Attacken akuter interstitieller oder subletaler akuter hämorrhagischer Pankreatitiden darstellt. Auch Kombinationen beider Formen fallen unter die Begriffsdefinition COMFORT's. Die chronic relapsing Pankreatitis kann entweder durch eine interkurrierende hämorrhagische Pankreatitis größeren Ausmaßes zum Tode führen oder zum Endbild der totalen Organfibrose fortschreiten. Die Verwandtschaft dieser Pankreatitis mit der akuten nekrotisierenden hämorrhagischen Pankreatitis wird betont und die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis aus einer akuten nekrotisierenden Form als möglich erachtet, ebenso der Untergang eines an chronischer Pankreatitis erkrankten Organs durch eine hinzutretende akute hämorrhagische nekrotisierende Form. Morphologisch zeigen die von COMFORT untersuchten Pankreaten neben einer konstant vorhandenen interstitiellen Fibrose meist auch organtypische Parenchymnekrosen. Calcifizierungen und Pseudozysten wurden in wechselndem Ausmaß beobachtet. Die Auffassung COMFORT's über die Entwicklung einer chronischen Pankreatitis bzw. einer chronic relapsing Pankreatitis auf dem Boden einer akuten Pankreatitis deckt sich mit der Ansicht BECKER's (1970; Übersicht: 1973), nach der sich die beiden Formen nur durch veränderte Orts- und Zeitfaktoren unterscheiden.

Im Jahre 1963 wurde in Marseille (SARLES 1965) der Versuch unternommen, die Pankreatitiden unter dem Begriff akut und chronisch zu klassifizieren. Die akute Pankreatitis wurde in akute und akut rezidivierende, die chronische Pankreatitis in chro-

nische und chronisch calzifizierende Formen unterteilt. Die Möglichkeit der Entwicklung einer chronischen Pankreatitis aus einer akuten wurde abgelehnt, eine hinzutretende akute Pankreatitis bei der primär chronischen Form als Ausnahmefall angesehen.

1970 präzisierte BECKER seine schon früher vertretene Auffassung über die Einteilung und Entstehung der chronischen Pankreatitis: Eine chronische Pankreatitis kann sich entweder aus einer akuten entwickeln oder primär chronisch beginnen. Die klinisch folgenlose Ausheilung einer akuten Pankreatitis wird zwar als die Regel, jedoch nicht als obligat betrachtet. Bei der chronisch relapsing Pankreatitis erlaubt der rezidivierende und fokal begrenzte Verlauf die Parenchymdefekte durch Vernarbung auszugleichen. Der Organumbau, der die "chronic relapsing" bzw. die "chronisch tryptische" Pankreatitis begleitet, ist ausgeprägter als bei einer chronisch interstitiellen Pankreatitis (chronische tryptische und metatryptische Form, BECKER 1970, 1973).

Diejenigen Pankreatitiden in den vorliegenden Kasuistiken, die nach der morphologischen oder klinischen Beschreibung dieser "chronischen tryptischen" oder "chronic relapsing" Pankreatitis mit Parenchymnekrosen entsprachen, wurden aufgrund des formalpathogenetischen Ablaufs der entzündlichen Reaktion als akute rekurrende Pankreatitiden bezeichnet. Im Gegensatz hierzu gehören Parenchymnekrosen nicht zum Bild der chronischen oder chronischen calzifizierenden Pankreatitis (SARLES 1965; 1971; SARLES und SAHEL 1974). Dies spricht jedoch nicht gegen die Möglichkeit, daß sich diesen chronischen calzifizierenden fokale oder globale akute nekrotisierende Pankreatitiden zu jedem Zeitpunkt ihrer Entwicklung aufpfropfen können. (SARLES und SAHEL 1974). Daß ein solches Ereignis auch bei Pankreatitiden im Gefolge eines Hyperparathyreoidismus auftritt, läßt sich aus den histologischen Befunden gelegentlich ableiten (vgl. Fall Nr. 39). Der Endzustand eines bindegewebig verödeten Pankreas läßt eine Unterscheidung der verschiedenen Formen jedoch nicht mehr zu (vgl. Fall Nr. 34, 77, 78). Auch der Nachweis von Pankreascalzifizierungen erlaubt keine Klassifizierung der Pankreatitis. Stützt sich die Diagnose einer Pankreatolithiasis oder von Pankreascalzifizierungen allein auf den röntgenologi-

schen Nachweis, so kann nicht mit Sicherheit zwischen intra-
duktalen Steinen, Kalkablagerungen in Narbensträngen, verkalk-
ten Fettgewebsnekrosen oder Parenchymnekrosen unterschieden wer-
den. (BECKER 1973). Die große Mehrzahl der so festgestellten Cal-
zifizierungen entspricht dem Endzustand einer akuten rekurrieren-
den Pankreatitis, wobei allerdings eine regional unterschiedliche
Häufung der verschiedenen Pankreatitisformen zu beobachten
ist (BECKER 1973). Die in den Endstadien der akuten rekurrieren-
den Pankreatitis auftretenden Calzifizierungen und die Steinbil-
dungen in den großen abführenden Gängen sollten jedoch aus formal-
pathogenetischen Gründen nicht mit der primär chronischen calzi-
fizierenden Pankreatitis verwechselt werden (SARLES und SAHEL
(1974).

5.2.2 Die chronische calzifizierende Pankreatitis

Eine solche nicht mit tryptischen Nekrosen einhergehende chro-
nische oder chronische calzifizierende Pankreatitis kann die allei-
nige klinisch nachweisbare Organmanifestation beim Hyperpara-
thyreoidismus darstellen (CABANEL, PHELIP, VOOG, BERTHON, VER-
DIER, GRAS und GILOT 1970; SARLES und SAHEL 1974). Sie wurde
bei 25% der hier erfaßten Fälle beobachtet. Das morphologische
Bild der chronischen calzifizierenden Pankreatitis bei Hyper-
parathyreoidismus mit Parenchymatrophie und bindegewebigem Er-
satz des Drüsenparenchyms ohne tryptische Nekrosen unterscheidet
sich nicht von der chronischen calzifizierenden Pankreatitis
anderer Ätiologie (SARLES und SAHEL 1974). Gleichartige Verän-
derungen finden sich im Kindesalter bei Malnutrition, bei Alko-
holabusus, bei familiären Pankreatitiden als idiopathische Form
und bei Urämie (BARTOS 1970). Soweit es die formale Pathogenese
betrifft, müßten demnach Mechanismen wirksam werden, die den oben
beschriebenen Krankheitskonstellationen gemeinsam sind.

5.2.2.1 Die Calziphylaxie als pathogenetischer Faktor

Ein für die Entwicklung der chronischen calzifizierenden Pankrea-
titis möglicher pathogenetischer Faktor wurde in einem dem Calciphy-
laxiemodell ähnlichen Vorgang erblickt (SELYE, GABBIANI und
STREBEL 1962; SCHMIDT und CREUTZFELDT 1965). Beim Hyperpara-
thyreoidismus ist eine Bedingung des Calziphylaxiemodells, die
Hypercalzämie erfüllt, da autologes Parathormon als Sensitizer
zu wirken vermag. Nach bilateraler Nephrektomie kommt es bei
Ratten allein nach Applikation eines Challengers (d.h. ohne

Vorbehandlung mit Parathormon, Vitamin D oder AT 10) zur calziphylaktischen Reaktion, die nach Exstirpation der glandulae parathyroideae nicht eintritt (SELYE, GABBIANI und STREBEL 1962). Dies veranlaßte zu der Annahme, daß möglicherweise im Pankreas vorhandene oder entstandene Challenger die Pankreatitis auslösen könnten.

Die Calziphylaxiepankreatitis ist ihrem Erscheinungsbild nach jedoch eine interstitielle sklerosierende calzifizierende Pankreatitis (SELYE 1962; SEIFERT 1965; CREUTZFELDT und SCHMIDT 1965). Sie beginnt mit einem interstitiellen Ödem und einer hyalinen Verquellung des Bindegewebes. Die Calziumpräzipitation erfolgt an den Kollagenfasern des interstitiellen Bindegewebes. Bei der chronischen calzifizierenden Pankreatitis gehen die Calzifizierungen jedoch vom Gangsystem aus und führen nach Obstruktion desselben zur konsekutiven Parenchymdestruktion und zum Einbruch der calzifizierenden Präzipitate in das Parenchym (SARLES 1965; BECKER 1973). Diese Form gehört hinsichtlich ihrer Pathogenese und Morphologie nicht zu den Erscheinungsformen der calziphylaktischen Pankreatitis.

5.2.2.2 Die Hypersekretion als pathogenetischer Faktor

Die im Experiment nachweisbare Steigerung der Pankreassekretion nach Parathormongaben und die bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus nachweisbaren Veränderungen der Calzium- und Enzymsekretion des Pankreas könnten als Ursache der chronischen calzifizierenden Pankreatitis angesehen werden. In den Anfangsstadien des Hyperparathyreoidismus wurde ähnlich wie bei Patienten mit Alkoholabusus (SARLES, TISCORNIA, PALASCINO, BRASCA, HAGE, DEVAUX und GULLO 1973) eine vermehrte Enzymsekretion auf einen Sekretionsreiz hin beobachtet. In der Mehrzahl der Fälle konnte dabei eine entsprechende Steigerung der Volumsekretion nicht gefunden werden. Infolge einer solchen, möglicherweise chronischen "isthmischen Dyschylie" ist der Abtransport des eiweißreichen Sekretes erschwert. Die irreversible Präzipitation des Proteochylus scheint jedoch erst in Anwesenheit aktivierter Proteasen im Bauchspeichelsekret aufzutreten (ALLAN und WHITE 1974). Die im Initialstadium des Hyperparathyreoidismus erhöhte Enzymkonzentration im Gangsekret kann eine vermehrte Freisetzung der in Zymogenform vorliegenden Hydrolasen,

z.B. des Trypsins bewirken, das in inaktiver Form im normal sezernierenden Pankreas nur in Spuren vorkommt (GEOKAS, RINDER-KNECHT, WILDING, LILLARD, BAKER, BERNE und HAVERBACK 1968). Die Selbstaktivierung des Tryptinogens (NEURATH, GERTLER und WALSH 1973) tritt in vitro umso schneller ein, in je höherer Konzentration das Proenzym vorliegt (KAY und KASSEL 1973). Die beim Hyperparathyreoidismus gleichzeitig erhöhte Konzentration von Calciumionen im Bauchspeichelsekret katalysiert diese Reaktion und verhindert die Inaktivierung des Trypsins (HAVERBACK, DYCE, BUNDI und EDMONDSON 1960). Damit wäre auch beim Hyperparathyreoidismus eine Voraussetzung für die Denaturierung und Präzipitierung des Proteochylus im Gangsystem des Pankreas erfüllt. Diese in den Anfangsstadien (z.B. bei der Alkoholpankreatitis, SARLES, TISCORNIA, PALASCINO, BRASKA, HAGE, DEVAUX und GULO 1973) durch einen Sekretreiz zusammen mit aktiven Enzymen noch ausschwemmbarer Proteinpräzipitate (RINDER-KNECHT und RENNER 1976) können den ersten Schritt in der formalen Pathogenese der chronischen (calzifizierenden) Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus darstellen.

Das morphologische Bild der chronischen calzifizierenden Pankreatitis untermauert solche formal-pathogenetischen Vorstellungen. Die Gewebeläsionen sind anfänglich auf das Territorium eines einzelnen Ganges beschränkt, während benachbarte Acini, die von einem anderen Gang drainiert werden, noch normal erscheinen (NAKAMURA, SARLES und PAYAN 1972). Es kommt zu einer wechselnd stark ausgeprägten perilobulären und intralobulären Sklerose. Die Acini sowie die intrakalären und intralobulären Gänge sind dilatiert und von einem abgeflachten Epithel ausgekleidet. In den Lumina finden sich reichlich Eiweißpräzipitate. Die Verkalkung dieser Präzipitate, die dieser Form der Pankreatitis den Namen gegeben hat, erfolgt sekundär in einem späteren Stadium. Der Sekretstau bedingt eine Atrophie und schließlich den Untergang des Epithels. Das perikanalikuläre Bindegewebe proliferiert, es bilden sich Stenosen aus, denen eine progressive territoreale Parenchymsequestration folgt. Diese sequestrierten Areale können atrophieren oder sich bei noch erhaltener Sekretion in Pseudozysten umwandeln. Entsprechende morphologische Veränderungen wurden bei Patienten mit Hyperparathyreoidismus beschrieben (RÖTTGER 1967). Ohne klinisch manifeste

Pankreasbeteiligung fanden sich auffallende noch nicht verkalkte Sekretausfällungen in den proximalen und distalen Gangabschnitten. Kleine Drüsenbezirke waren schon fibrosiert, herdförmige plasmazelluläre und lymphozytäre Infiltrate lagen in den periduktulären und fokalen lobulären Fibrosefeldern. Solche Veränderungen zusammen mit der Entwicklung von Calcifizierungen wurden auch bei einem der Fälle (Fall Nr. 40) beschrieben.

Beim Hyperparathyreoidismus kann diese chronische calcifizierende Pankreatitis die alleinige Organmanifestation darstellen. Ebenso wie beim Alkoholabusus überwiegen die Männer (SARLES, LEBREUIL, TASSO FIGARELLA, CLEMENTE, DEVAUX, FAGONDE und PAYAN 1971). Die bei Hyperparathyreoidismus zu beobachtende Hypersekretion auf einen Sekretionsstimulus, die Funktionseinschränkung der Drüse bei chronischem Hyperparathyreoidismus (GOEBELL, HORN und BODE 1967) und schließlich der Übergang in chronische calcifizierende Pankreatitiden, die bis zur totalen Verödung des Pankreas fortschreiten können, gleichen den tierexperimentellen Ergebnissen und den klinischen Beobachtungen bei chronischem Alkoholabusus (SARLES 1971; SARLES und SAHEL 1974) sowie den tierexperimentellen Befunden bei Urämie (FLEISCHER und KASPER 1973; BARTOS 1970). Entgegen den Beobachtungen bei der chronischen calcifizierenden Pankreatitis bei Alkoholabusus wird bei den mit einem Hyperparathyreoidismus verbundenen Formen dieser Pankreatitis eine Progression der Pankreasveränderungen nach Elimination des ursächlichen Agens nicht beobachtet. Allein bei den hier aufgeführten Fällen werden eine postoperative Besserung oder eine Beschwerdefreiheit sechsmal ausdrücklich erwähnt. Allerdings zeigten in einigen Fällen die Pankreasfunktionsuntersuchungen trotz postoperativer subjektiver Besserung eine Persistenz der Funktionsstörung (Fall Nr. 65, 134).

5.3 Die akute Pankreatitis

5.3.1 Formale Pathogenese der "tryptischen" Pankreasnekrose

Während sich die formale Pathogenese der chronischen und chronischen calcifizierenden Pankreatitiden bei Hyperparathyreo-

idismus durch eine mögliche Sekretions- und Funktionsstörung der Drüse erklären ließe, kann die formale Pathogenese der akuten und der akuten rekurrierenden Pankreatitiden nicht allein auf eine solche Funktionsstörung zurückgeführt werden. Das morphologische Charakteristikum der akuten nekrotisierenden (tryptischen) Pankreatitis stellt die intravitale autodigestive Nekrose der Acinusepithelien dar (CHIARI 1883; BECKER 1954, 1957, 1973; DOERR 1953, 1959, 1964; DOERR, DIEZEL, GRÖTZINGER, LASCH, NAGEL, ROSSNER, WANKE und WILLIG 1965). Sie steht am Anfang des Prozesses, Hämorrhagien, leukozytäre Infiltration und Bindegewebsproliferation folgen.

Es ist bis heute noch nicht geklärt, durch welchen Vorgang die vitale Pankreaszelle dermaßen geschädigt wird, daß es zur Nekrose der Zelle und zur Aktivierung der in Zymogenform vorhandenen Enzyme kommt, die für das charakteristische morphologische Erscheinungsbild der tryptischen Nekrose verantwortlich sind. In der Regel geht der akuten nekrotisierenden hämorrhagischen Pankreatitis ein massives glasiges Ödem des Pankreas voraus, das erstmals 1922 von dem Chirurgen ZOEPFFEL (ZOEPFFEL 1922) beobachtet wurde. Aufgrund experimenteller Untersuchungen wurde dieses Ödem als Speichelödem interpretiert, das durch Eindringen von Pankreassekret in das Interstitium entsteht. (POPPER, 1940; POPPER und NECHELES 1943; POPPER, NECHELES und RUSSEL 1948; BECKER 1954, 1957, 1973; DOERR 1959, 1961, 1964; DOERR und BECKER 1961). Die auf dem Boden des präpankreatitischen Ödems entstandene organspezifische tryptische Nekrose wurde auf die Freisetzung der in Zymogenform vorliegenden Pankreasenzyme (Übersicht siehe BECKER 1973) besonders auf die des Trypsins (HAVERBACK, DYCE, BUNDY und EDMONDSON 1960; HAENDLE, TRAUTSCHOLT und WERLE 1968; McCUTCHEON 1968) der Elastase (GEOKAS 1968) und der Phospholipase A (SCHMIDT, CREUTZFELDT, HABERMANN 1967; SCHMIDT und CREUTZFELDT 1970) zurückgeführt. Da es lange Zeit nicht gelang aktives Trypsin im Pankreas nachzuweisen (HAVERBACK, DYCE, BUNDY und EDMONDSON 1960; SCHÖN und HENNING 1963; TRAUTSCHOLD, WERLE, HAENDLE und SEBENING 1964), distanzierten sich einige Untersucher von dem Begriff der tryptischen Pankreatitis (RICHTERICH 1964; CREUTZFELDT, SCHMIDT und HORBACH 1965). Selbst unter physiologischen Bedingungen kann es zu einer geringgradigen intrapankreatischen Trypsinogenaktivierung kommen, die bei akuten Pankreatitiden um ein Vielfaches

(etwa den 1000fachen Betrag) zunimmt (GEOKAS, RINDER-
KNECHT, WILDING, LILLARD, BAKER, BERNE und HAVERBACK 1968 a,b;
GEOKAS, RINDERKNECHT, WHIGHAM und HAVERBACK 1969; KAY und KAS-
SEL 1973; NEURATH, GERTLER und WALSCH 1973). Die Freisetzung
selbst größerer Mengen aktiven Trypsins erklärt jedoch nicht die Ent-
stehung der akuten Pankreatitis, da weder Pankreassaft noch Duo-
denalsaft vitale Gewebe zerstört und Trypsin in Kulturmedien
gehaltene Pankreasazinuszellen nicht anzugreifen vermag (KEST-
NER 1923; DESNUELLE 1960; FORELL und DOBOVICNIK 1964; SEELIG,
EHMANN, TSCHAHARGANE und SEELIG 1974). Die Autodigestion der
Parenchymzelle ist nicht die Ursache ihrer Nekrose sondern deren
organeigentümliche Folge.

Das einzige bis heute bekannte humorale körpereigene und ubiqui-
tär zur Verfügung stehende System, das vitale Zellmembranen so
zu schädigen vermag, daß eine Zytolyse und Nekrobiose der Zel-
len eintritt, stellt das Serumkomplementsystem dar. Seine in
inaktiver Form vorliegenden Faktoren können durch zahlreiche
Prozesse aktiviert werden und dann entweder intravasal wirksam
werden oder nach Übertritt in das Interstitium ihre spezifi-
sche membranolytische Funktion entfalten. Das lange Zeit nur
mit immunologischen Reaktionen in Verbindung gebrachte Kom-
plementsystem besteht aus elf Serumproteinen (C1 - C9; Übersicht:
MÜLLER-EBERHARD 1968; ROTHER, HADDING und TILL 1974). Das klas-
sische Beispiel einer Komplementwirkung stellt die Lyse sensi-
bilisierter Erythrozyten durch die sequental aktivierten Komple-
mentfaktoren C1 - C9 dar. Neben der Abspaltung biologisch akti-
ver Mediatoren wie Anaphylatoxinen und chemotaktisch aktiven Fak-
toren aus aktivierten Komplementproteinen entstehen bei der Ak-
tivierung des Systems auch zytolytisch aktive Komplementfakto-
ren aus den Komponenten C5 - C9 (ARROYAVE und MÜLLER-EBERHARD
1973; KOLB und MÜLLER-EBERHARD 1973; KOLB, HAXBY, ARROYAVE und
MÜLLER-EBERHARD 1973). Sie vermögen die molekulare Architektur
biologischer Membranen so zu verändern, daß eine Zytolyse ein-
tritt.

Eine Aktivierung des Komplementsystems und die damit verbunde-
ne Freisetzung biologisch aktiver Mediatoren und zytolytisch
aktiver Komplementfaktoren kann jedoch auch unabhängig von
immunologischen Reaktionen über den sog. C3-Nebenschluß unter

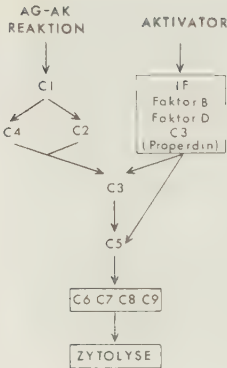


Abb. 12

Vereinfachte Darstellung der Komplementaktivierung über den "klassischen" Weg im Gefolge von Antigen-Antikörper-Reaktionen oder über den C3 Nebenschluß, der unabhängig von immunologischen Reaktionen (antikörperunabhängige Komplementaktivierung) beschriftet werden kann. IF: initiating factor; Faktor B: C3-Proaktivator; Faktor D: C3-Proaktivator-Konvertase. Properdin stabilisiert die aus dem Faktor B und C3 aufgebaute C3-Konvertase des Nebenschlusses. Nach Aktivierung von C5 werden die nachfolgenden Komplementfaktoren in die Membran inkorporiert, es resultiert eine Zytolyse

Umgehung der ersten Faktoren (C1, C2 und C4) erfolgen (GÖTZE und MÜLLER-EBERHARD 1971). Zahlreiche Substanzen, u.a. Endotoxin, Inulin und andere Polysaccharide (GÖTZE und MÜLLER-EBERHARD 1971) sowie autologe und isologe Membranbestandteile (POSKITT, FORTWENGLER und LUNSKIS 1973) aktivieren unter Beteiligung der Faktoren des Properdinsystems (Faktor B, Faktor D, initiiierende Faktoren) den C3-Nebenschluß (Abb.12) (SCHREIBER, MEDICUS, GÖTZE und MÜLLER-EBERHARD 1975).

Aufgrund der Querverbindungen zwischen Gerinnungssystem, Kininsystem und Komplementsystem besteht die Möglichkeit, daß in einem entzündlichen Extravasat verschiedenster Genese eine Komplementaktivierung stattfindet. Eine Beteiligung des Komplementsystems bei der akuten nekrotisierenden Pankreatitis kann nicht nur die zumeist unklare Genese des initialen Azinuszellmembranschadens (abgesehen von toxischen Prozessen wie bei der experimentellen Äthioninpankreatitis oder von Detergenzefekten wie z.B. bei der Taurocholatpankreatitis, vgl. Abb 13), sondern

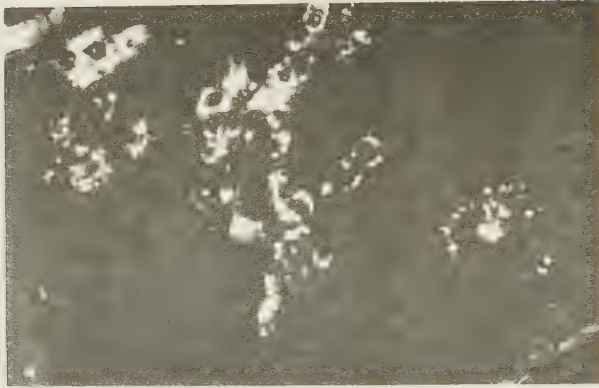


Abb. 13

Rattenpankreas, 15 Minuten nach intraduktaler Instillierung von 2,0% Na-Taurocholat. Komplementablagerungen (C3) an nekrobiotischen Azinuszellen.
Kryostatschnitt, Anti-Ratten-C3, FITC-markiert, Vergr. 150 fach

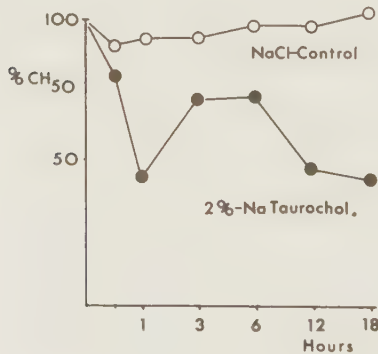


Abb. 14

Abfall der gesamthämolytische Aktivität des Serumkomplements nach intraduktaler Instillierung von 2,0% Na-Taurocholat bei der Ratte. Der erste Abfall des Komplements ist wahrscheinlich durch den intrapankreatischen C-Verbrauch bedingt (vgl. Abb. 13), der spätere Komplementabfall im Verlauf des Schocks mit Übertritt von Pankreasenzymen in den Kreislauf (aus: SEELIG, H.P. und SEELIG, R. 1976b)

auch die folgenden entzündlichen Reaktionen und die extrapan-
kreatische Symptomatik erklären. Die Freisetzung biologisch ak-
tiver Mediatoren aus dem Komplementsystem, die auch im Serum
durch Übertritt von Pankreasenzymen erfolgen kann (Abb.14), er-
klärt ferner die ähnliche klinische Symptomatik des pankreati-
tischen und des allergischen Schocks auf die schon BERNARD
(BERNARD 1950, 1964) hinwies.

Eine Reihe experimenteller Befunde deutet auf die mögliche Be-
teiligung des Komplementsystems bei der initialen Membranläsion
der Azinuszelle hin. Durch eine intrapankreatische Komplement-
aktivierung lassen sich bei Ratten und Mäusen nekrotisierende
Pankreatitiden auslösen. Für die Entwicklung der Pankreatitis
ist es hierbei gleichgültig, ob diese Komplementaktivierung
durch immunologische Prozesse, z.B. durch intraduktale Injektio-
nen von Antigenen in entsprechend sensibilisierte Tiere (intra-
pankreatisches Arthusphänomen (SEELIG, SEELIG und ROHNACHER
1976), durch die intraduktale Injektion von Basalmembran-Anti-
körpern (SEELIG und SEELIG 1976) (Abb.15) oder durch eine Anti-
körper-unabhängige Komplement-Aktivierung über den C3-Neben-
schluß mittels intraduktaler Injektion von Inulin oder Cobra-
faktor ausgelöst wurde (SEELIG, SEELIG und ROHNACHER 1976
SEELIG, ROHNACHER und SEELIG 1976). Die Pathogene Relevanz der
zytolytisch aktiven Komplementkomponenten wird dadurch unter-
strichen, daß bei C5-defekten Mäusestämmen, denen die 5. Kompe-
ment-Komponente für den Aufbau der zytolytischen Aktivität fehlt,
die initialen Azinuszellnekrosen nach intraduktaler Injektion
der Komplement-aktivierenden Substanzen nicht auftreten.

Auch Pankreas-eigene Enzyme beeinflussen das Komplementsystem.
So vermag Trypsin (wie auch Plasmin oder lysosomale Enzyme) C3
und C5 anzugreifen und dabei die biologisch aktiven Mediatoren
Anaphylatoxin I (C3a) und Anaphylatoxin II (C5a) freizusetzen
(COCHRANE und MÜLLER-EBERHARD 1968). Die hierdurch bewirkte Er-
höhung der Gefäßpermeabilität kann im Gewebe zu einer gesteig-
erten entzündlichen Extravasation führen. Ferner vermag Tryp-
sin in vitro den für eine Nebenschlußaktivierung notwendigen
Faktor D (Abb.12) des Properdinsystems zu ersetzen (VOGT, DIE-
MINGER, LYNEN und SCHMIDT 1974). Membrangebundenes Trypsin kann

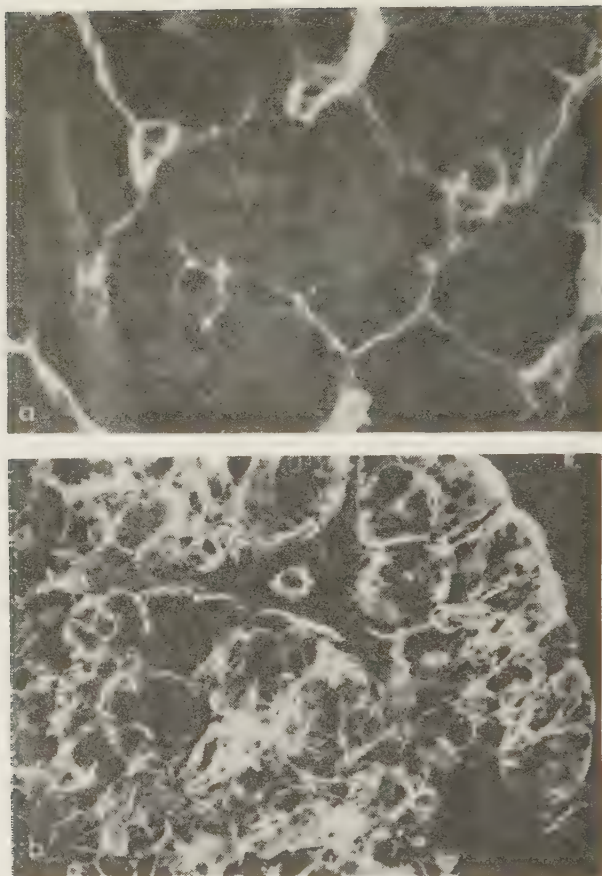


Abb. 15 a-c

- a) Ratten-Pankreas, Kryostatschnitt, inkubiert mit 2,0 mg/ml Basalmembran-Antikörper vom Kaninchen (FITC-markiert). Ablagerungen der Basalmembran-Antikörper an den periazinären Kapillarbasalmembranen. Vergr. 300 fach.
- b) Ratten-Pankreas, 10 Minuten nach intraduktaler Injektion von Basalmembran-Antikörpern. Ablagerungen der Antikörper an den Kapillarbasalmembranen mit focal unterschiedlich ausgeprägter Betonung.
Kryostatschnitt, Anti-Ratten IgG, FITC-markiert, Vergr. 125 fach
- c-e) Fatten-Pankreas nach intraduktaler Injektion von Basalmembran-Antikörpern. c) 30 Minuten nach Injektion, Azinuszellnekrosen und beginnende Leukodiapedese. d) 180 Minuten nach Injektion, leukozytäre Infiltration der Nekroseareale. e) 48 Stunden nach Injektion, mesenchymale Reaktion, Sprossung von Fibroblasten, mäßige Infiltration mit eosinophilen Leukozyten.
Formalin, Paraffin, H.E.-Färbung, Vergr. 125 fach.

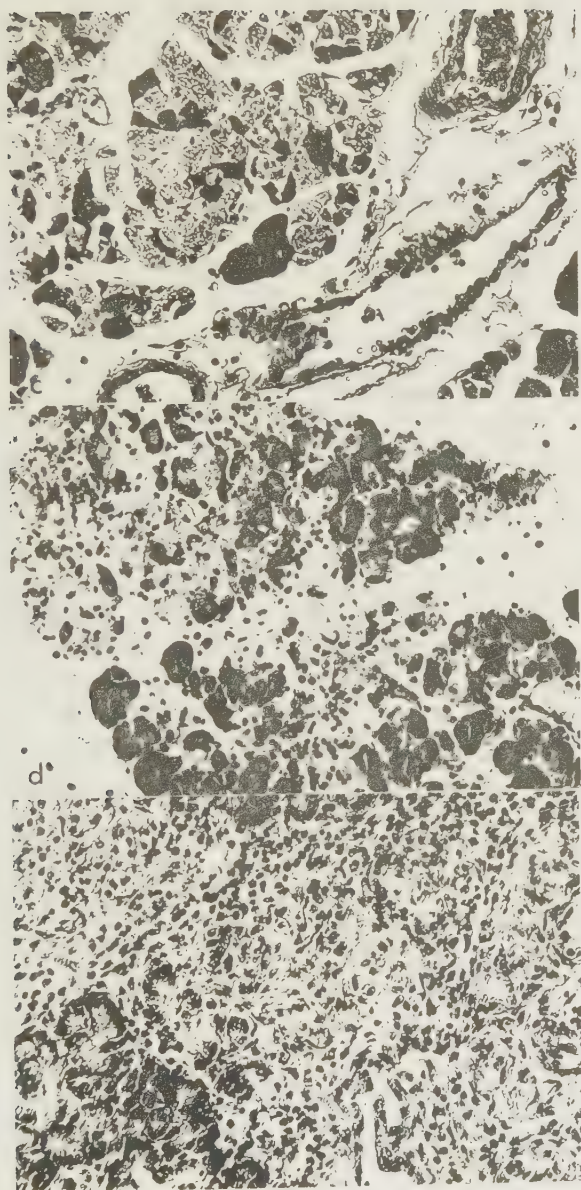


Abb. 15 c bis e
Legenden siehe Seite 64

C3 und damit indirekt auch C5 aktivieren und auf diesem Weg zytolytisch aktive Komplementfaktoren generieren (VOGT, SCHMID, DIEMINGER und LYNEN 1975). Wie der auf Abb. 16 dargestellte Versuch zeigt, vermögen Zymogengranula das Komplementsystem über den C3-Nebenschluß zu aktivieren. Treten die Enzyme der Zymogengranula oder dieselben bei einem Speichelödem und konsekutivem Sekretionsreiz in das Interstitium über, können sie dort eine Komplement-Aktivierung auslösen (vgl. Abb. 17). Unter solchen Bedingungen lassen sich auch morphologisch nekrobiotische Azinuszellen nachweisen und immunhistologisch finden sich fokale und periazinäre, perivaskuläre und interstitielle Komplementablagerungen (Abb. 18).

Auch eine systemische intravasale Komplement-Aktivierung über den C3-Nebenschluß z.B. durch intravenöse Injektion von Cobrafaktor, führt bei Ratten zu fokalen entzündlichen Reaktionen im Pankreas (Abb. 19) (SEELIG und SEELIG 1975b). Eine intravasale Komplementaktivierung kann bei Patienten mit partieller Lipodystrophie und membranoproliferativer Glomerulonephritis auftreten (SEELIG und SEELIG 1977). Interessant ist in diesem Zusammenhang, daß bei einigen Patienten mit partieller Lipodystrophie auch die Entwicklung einer akuten rekurrierenden Pankreatitis beobachtet wurde (SMITH, MORGAN, CLARK, LENNON-JONES, GUNNLAUGSON und JONASSON 1975).

Auf die mögliche Beteiligung des Komplementsystems bei ätiopathogenetisch verschiedenen Formen experimenteller und menschlicher Pankreatitiden wurde früher hingewiesen (Übersicht: SEELIG und SEELIG 1975a, b). Die bisherigen Daten lassen vermuten, daß der Ablauf der akuten nekrotisierenden Pankreatitis im Prinzip primär den Gesetzmäßigkeiten einer akuten Entzündung folgt, wobei die organeigentliche Leistung das spezifische Bild dieser akuten Entzündung prägt.

5.3.2 Pathogenetische Beziehungen zwischen Hyperparathyreoidismus und akuter Pankreatitis

Folgt man dem oben dargestellten Konzept, so stellt sich die Frage unter welchen Umständen beim Hyperparathyreoidismus zyto-

Legenden zu den Abbildungen 16 a-e

Komplement-Aktivierung durch Zymogengranula am Ratten-Pankreas.

- a) Ratten-Pankreas, Kryostatschnitt, 30 Minuten bei 37°C mit frischem autologem Serum in EGTA-Puffer inkubiert. Nachinkubation mit fluoreszenzmarkierten Antikörpern gegen Ratten-C3. Miliare C3-Ablagerungen in den Azinuszentren, entsprechend der Lokalisation der Zymogengranula. Kontrollversuche mit hitzeinaktiviertem Serum und Serum in EDTA-Puffer waren negativ. Vergr. 125 fach.
- b) Rattenpankreas, Darstellung der Zymogengranula in den apikalen Bezirken der Azinuszelle. Gewebe entstammt dem unter a) beschriebenen Pankreas. Formalin, Paraffin, Weigert-Fibrin-Färbung, Vergr. 60 fach.
- c) Zur Verdeutlichung der Topographie der C3-Ablagerungen im Gebiet der Zymogengranula wurde der entsprechend den Angaben in a) behandelte Kryostat-schnitt simultan mit einem fluoreszenzmarkierten Antiserum gegen Hydroxylamin-gespaltenes Rattenschwanzkollagen (Kollagen Typ I) inkubiert. Neben den zentroazinären C3-Ablagerungen sind das retikuläre Netzwerk der Azinusperipherie und interlobulären Septen zu erkennen. Vergr. 600 fach. Ausschnitt: Pankreas-Kryostatschnitt, zur Darstellung des periazinären Bindegewebes mit Anti-Kollagen-Serum inkubiert. Vergr. 60 fach.
- d) Ratten-Pankreas, Zustand nach Stimulierung der Drüse mit Pankreozyminsekretin. Kryostatschnitt mit frischem autologem Serum in EGTA-Puffer 30 Minuten bei 37°C inkubiert. Nachinkubation mit fluoreszenzmarkiertem Anti-Ratten-C3. Nahezu vollständige Entleerung der Sekretspeicher in den Azinuszellen, minimale Aktivierung und Bindung von C3 an den noch verbliebenen Zymogengranula. Vergr. 125 fach.
- e) Schwund der Zymogengranula in den apikalen Anteilen der Azinuszellen nach Sekretions-Stimulus. Gewebe entstammt dem selben Pankreas wie d). Formalin, Paraffin, Weigert-Fibrin-Färbung, Vergr. 60 fach

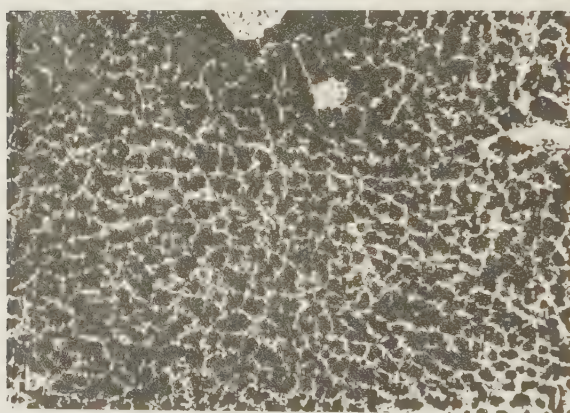
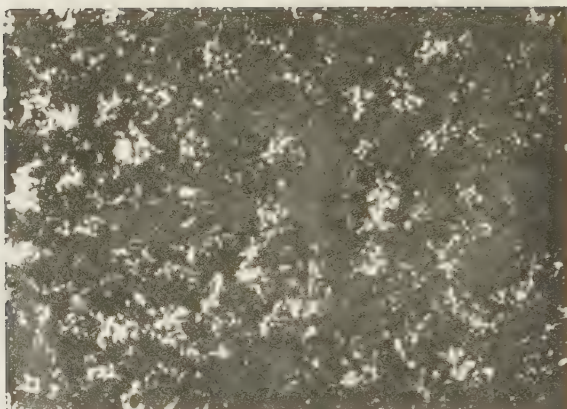


Abb. 16 a und b

Legende siehe Seite 67



Abb. 16 c Legende siehe Seite 67



Abb. 16 d und e
Legende siehe Seite 67

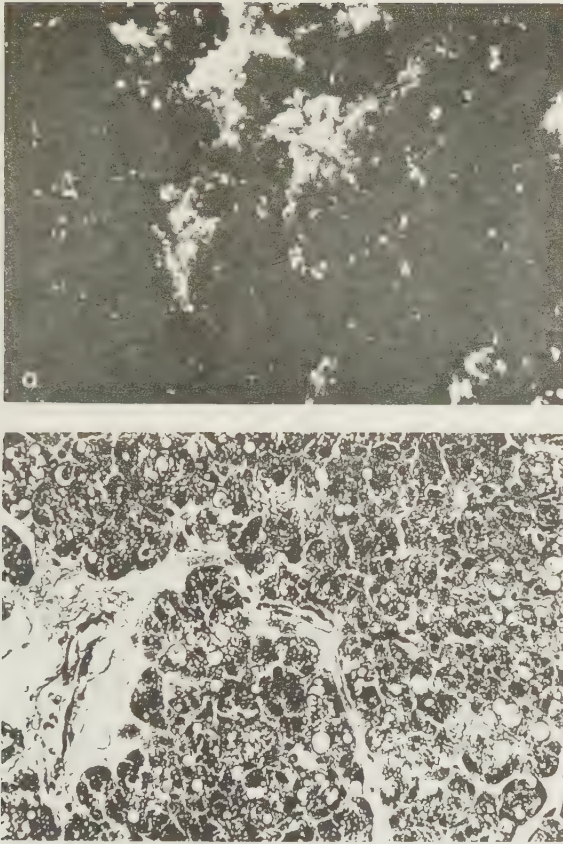


Abb. 17

Ratten-Pankreas, Auslösung eines Speichelödems nach Gangunterbindung und Pankreozymin-Sekretin-Reiz.

- a) Kryostatschnitt inkubiert mit autologem Serum (37°C , 30 Minuten), Nachinkubation mit fluoreszenzmarkiertem Anti-Ratten-C3. Komplement-Aktivierung und Fixierung an den Zymogengranula sowie im interstitiell gelegenen Speichelödem. Vergr. 250 fach.
- b) Dasselbe Pankreas wie unter a). Entleerung der Zymogengranula und Übertritt von Bauchspeichel in das Interstitium.
Formalin, Paraffin, Weigert-Fibrin-Färbung, Vergr.125 fach.



Abb. 18

- a) Ratten-Pankreas, Speichelödem, Kryostatschnitt, inkubiert mit frischem autologem Serum, Nachinkubation mit Anti-Ratten-C3. Komplementfixierung an den Zymogengranula (granuläre Fluoreszenz, in vitro Effekt) und interstitielle periazinäre Komplement-Ablagerungen (intravital entstanden) Vergr. 250 fach.
- b) Ratten-Pankreas, Speichelödem, Intravitale Komplement-Ablagerungen an periazinären Gefäßen sowie innerhalb des Interstitiums (keine Fluoreszenz der Zymogengranula). Kryostatschnitt, Anti-Ratten-C3, FITC-markiert, Vergr.250 fach.

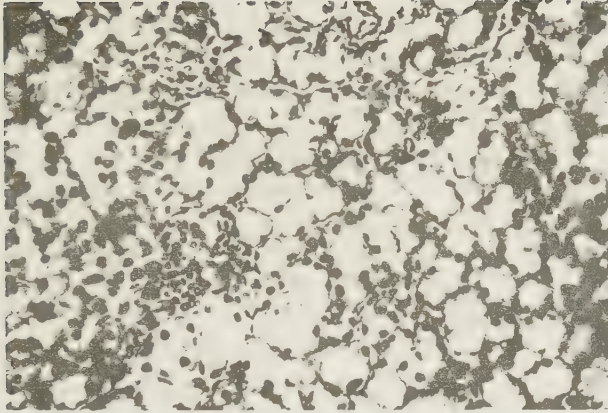


Abb. 19

Ratten-Pankreas, perikapilläre Leukozytose nach intravenöser
Komplement-Aktivierung durch Applikation von Kobrafaktor.
Formalin, Paraffin, H.E.-Färbung, Vergr. 125 fach.

lytisch aktive Komplementfaktoren entstehen könnten und auf welchem Wege sie die Pankreasazinuszelle erreichen. Eine Vorbedingung für die Induktion eines Mambranschadens durch zytolytisch aktive Komplementfaktoren stellt eine Serumextravasation, d.h. ein entzündliches Ödem dar. Mögliche pathogenetische Ansatzpunkte bieten hier die besonders bei hyperparathyreoten Krisen auftretenden Gerinnungsstörungen (MELLGREEN 1936; SMITH und FABER 1952; BOGDONOFF, WODDS, WHITE und ENGEL 1956; MINDER 1957; SMITH 1964; JOHANSSON, THORÉN und WERNER 1973), die bis zur disseminierten intravaskulären Gerinnung reichen können, sowie die oben erwähnten Hypersekretions- und Dyschyliephänomene, die zu einer Vorschädigung des Parenchyms in Form fokaler Speichelödeme führen können. Bei drei der Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus fanden sich Hinweise auf eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung (Fall Nr. 39, 47, 85). Gerinnungsstörungen in Form multipler Thrombosen wurden bei mehreren Patienten mit akuten Pankreatitiden (Fall Nr. 2, 45, 109, 123) bei hyperparathyreoter Krise beschrieben. Bei einem weiteren Patienten mit einem schon lange Zeit bestehenden Hyperparathyreoidismus fanden sich ebenfalls multiple Thrombosen nach einer hyperparathyreoten Krise, das Pankreas zeigte zu diesem Zeitpunkt eine totale Fibrose.

Früher mitgeteilte tierexperimentelle Befunde sprechen für einen pathogenetischen Zusammenhang von Hyperparathyreoidismus und Gerinnungsstörungen. Nach hochdosierter Parathormonapplikation ließen sich bei verschiedenen Spezies multiple Thrombosen in zahlreichen Organen nachweisen (HUEPER 1927; McJUNKIN, TWEEDY und BREUHAUS 1932; McPHERSON und PACE 1961; DREILING, MAZURE, COHEN, MOSKOWITZ, TODARO und PAULINO-NETTO 1962). Bei Ratten trat nach Calciuminfusionen (Serumcalcium über 10 mval/l) eine disseminierte intravaskuläre Gerinnung ein (HILGARD, SCHMITT, MINNE und ZIEGLER 1970). Ratten mit Walker-Carcinosarkomen können eine exzessive Hypercalcämie entwickeln - die Sekretion einer dem Parathormon ähnlichen Substanz wird wie auch bei anderen Tumoren beschrieben (Übersicht: PALMIERI, NORDQUIST und OMENN 1974), vermutet - und Gerinnungsstörungen im Sinne einer disseminierten intravaskulären Gerinnung entwickeln (HILGARD, SCHMITT und ZIEGLER 1970).

Die vermehrte Gerinnungsneigung beim Hyperparathyreoidismus könnte einerseits als Folge einer erhöhten Serumcalciumionenkonzentration angesehen werden, da sich die Aggregation von Thrombozyten durch Calciumionen dosisabhängig steigern läßt (HERMAN, LANCEFIELD und CROMER 1970), andererseits könnte Parathormon selbst den Gerinnungsprozeß fördern. So wird die Kollagen-induzierte Thrombozytenaggregation durch Parathormon stimuliert (HILGARD, HOGAGE, SCHMITT, MINNE und ZIEGLER 1972).

Die Querverbindungen zwischen Gerinnungs- und Komplementsystem bedingen in vivo bei Aktivierung des einen Systems eine nahezu obligate Aktivierung auch des anderen (ROBBINS und STETSON 1959; GEWURZ, SHIN und MERGENHAGEN 1968; ZIMMERMANN, ARROYAVE und MÜLLER-EBERHARD 1971; BROWN und LACHMANN 1973; ZIMMERMANN und MÜLLER-EBERHARD 1971; GIGLI, KOETHE und AUSTEN 1975; SRICHAIKUL, PUWASATIEN PUWASATIEN, KARNJANAJETANEE und BOKISCH 1975; URIZAR, SHERER, TARTAGLIA, PICKERUNG und DODDS 1975; KALOWSKI, HOWES, MARGARETTEN und MCKAY 1975). Der Mechanismus dieser Wechselwirkungen ist noch nicht vollständig geklärt. Die bei diesen Prozessen aus dem Gerinnungs- und Komplementsystem freigesetzten biologisch aktiven Mediatoren (Anaphylatoxine, Fibrinopeptide, Kinine) ermöglichen und potenzieren eine Serumextravasation. Diese Extravasation in das Interstitium erfüllte die erste Voraussetzung für die Entstehung der initialen Azinuszellnekrosen bei der akuten Pankreatitis. Akute Pankreatitiden bei disseminierter intravaskulärer Gerinnung auch ohne begleitenden Hyperparathyreoidismus wurden mehrfach beschrieben (MCKAY 1965; HARDAWAY 1966; JOHANSSON 1969), ebenso wie Pankreatitiden nach Überdosierungen von Antikoagulantien (LARSEN 1972). Die zweite Voraussetzung für die Entstehung der initialen Azinuszellnekrosen stellt die Aktivierung des Komplements im Serumextravasat dar, die entweder schon intravasal beginnen oder erst im Pankreasinterstitium stattfinden kann. Die Freisetzung zytolytisch aktiver Komplementfaktoren könnte sowohl durch die intravasalen Gerinnungsprozesse eingeleitet werden oder beim Kontakt des Serums mit dem Pankreasinterstitium (unter Vermittlung des Gerinnungssystems) oder bei Kontakt mit Pankreasenzymen bei einem präexistenten Speichelödem (vgl. Abb.15) auftreten.

Für diese Vorstellungen sprechen auch die in Herzmuskel und Leber beobachteten akuten nekrotisierenden Entzündungsreaktionen (HANES 1939; MINDER 1957) bei hyperparathyreoten Krisen. Herzmuskelnekrosen mit akuten entzündlichen Reaktionen (Fall Nr. 68, 85) wurden bei zwei Patienten mit hyperparathyreoter Krise beschrieben. Da einer dieser Patienten (Fall Nr. 68) gleichzeitig eine aktive Cirrhose und eine nekrotisierende Angiitis aufwies, könnte hier auch eine Immunkomplexerkrankung vorgelegen haben. Bei einem weiteren Fall mit disseminierter intravaskulärer Gerinnung (Fall Nr. 39) entwickelten sich, ohne daß ein Anhalt für eine präexistente Lebererkrankung bestand, ausgedehnte Leberzellnekrosen (subakute Leberdystrophie). Die Induktion von Leberzellnekrosen nach intraportaler und systemischer Komplementaktivierung konnte tierexperimentell nachgewiesen werden (SEELIG, ROHNACHER und SEELIG 1977). Ein ähnlicher Pathomechanismus könnte auch den akuten Pankreatitiden zugrunde liegen, die nach translumbaler Aortographie beobachtet wurden (ROBINSON 1956; WITZEL 1970). Auch bei einem Patienten mit Hyperparathyreoidismus und akuter rekurrerender Pankreatitis (Fall Nr. 131) trat ein akuter Schub der Pankreatitis unmittelbar nach einer translumbalen Aortographie auf. Eine Aktivierung des Komplementsystems durch verschiedene Röntgenkontrastmittel konnte neuerdings nachgewiesen werden (ARROYAVE und TAN 1977; TILL, PAPKEHESSE, ROTHER, LEHNHARD und GEMSA 1977).

Die Entwicklung einer Konzeption für die Pathogenese der Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus soll anhand dieser Überlegungen und experimentellen Daten sowie anhand der bisher vorliegenden Befunde über das Pankreassekretionsverhalten bei Hyperparathyreoidismus - unter Berücksichtigung der verschiedenen Formen der Pankreatitis - entwickelt werden: Der Hyperparathyreoidismus kann zu Beginn der Erkrankung mit einem Stadium der Hypersekretion einhergehen. Dieses Stadium kann lange Zeit bestehen, eine pathologische Veränderung der Drüse muß keineswegs zwangsläufig folgen. Kommt es jedoch neben der Hypersekretion zu einem Sekretstau, sei es aus Sekretmangel (Übersicht: siehe BECKER 1973) oder durch Bildung von Sekretplomben über eine Enzymaktivierung (ALLAN und WHITE 1974), so können sich zystische Erweiterungen der Gänge und Acini mit anfänglich fokal be-

grenztem Speichelödem entwickeln. Erfolgt keine Resorption des Ödems, so kommt es zur Bindegewebsproliferation mit periduktlärer- und lobärer Akzentuierung. Eine spätere Calzifizierung der Eiweißkoazervate in den Gängen und den periduktilären Bereichen wird durch die beim Hyperparathyreoidismus erhöhte Konzentration von Calzium im Serum und Bauchspeichel begünstigt. Bei längerem Bestehen der Grundkrankheit und in Abhängigkeit von der Schwere des Krankheitsprozesses könnten sich diese Veränderungen in unterschiedlicher Stärke und Ausdehnung und mit unterschiedlicher Schnelligkeit entwickeln und schließlich in einer totalen Pankreasfibrose mit gelegentlich nachweisbaren intraduktalen Kalkkonkrementen münden. Solche Veränderungen werden bei Patienten mit Jahre dauerndem Hyperparathyreoidismus beobachtet. Kommt es schließlich zu einer hyperparathyreoten Krise mit ausgedehnten Thrombosen, so kann ein solches Pankreas nicht mit einer akuten Parenchymnekrose antworten (Fall Nr. 34, 116).

Auf den Grundprozeß (Hypersekretion, Sekretstau, Speichelödem und Narbenbildung) können sich zu unterschiedlichen Zeiten und in unterschiedlicher Schwere akute nekrotisierende Pankreatitiden aufpfropfen. Je nach dem Zeitpunkt des Krankheitsverlaufes lassen sich hierbei recht unterschiedliche Befunde erheben. Die akute nekrotisierende Pankreatitis kann sozusagen noch im Stadium Null der Entwicklung einer chronisch calzifizierenden Pankreatitis - im reinen Hyperfunktionsstadium ohne Sekretstau - auftreten. Auslösende Ursachen könnten eine plötzlich einsetzende hyperparathyreote Krise mit Gerinnungsstörung oder disseminierter intravaskulärer Gerinnung sein. Zu diesen Formen sind die perakut verlaufenden Pankreatitiden zu rechnen, bei denen sich morphologisch keine Vorschädigung erkennen läßt und bei denen keinerlei Hinweis auf einen lange bestehenden Hyperparathyreoidismus zu erhalten ist (eigene Fälle) sowie die postoperativ entstandenen akuten Pankreatitiden.

Sieben Patienten, die in der postoperativen Phase verstarben und bei denen autoptisch eine akute Pankreatitis nachgewiesen wurde, befanden sich zur Operationszeit in einer parathyreotoxischen Krise. Sämtliche Calziumwerte lagen über 7 mval/l. Bei fünf dieser Patienten fand sich ein Parathyroideacarcinom, wo-

bei in einem Falle vermutlich hormonell aktive Metastasen nachgewiesen werden konnten. Die schwierige, lange Zeit in Anspruch nehmende Operation im Halsgebiet - der oft noch eine Revision des oberen Mediastinum folgte - begünstigt möglicherweise durch die Verschleppung thromboplastischen Materials zusätzlich die Entstehung der disseminierten intravaskulären Gerinnung, die schon durch die krisenhafte Erhöhung des Serumcalziums initiiert sein konnte.

Auch bei einer Vorschädigung des Pankreas, sei es durch eine Hyperfunktion und fokalen Sekretstau mit fokalem Speichelödem, kann sich eine akute Entzündung aufpfropfen. Die hierbei wirkenden Mechanismen sind wie oben dargelegt plurifaktoriell. Die histologischen Beschreibungen einzelner Fälle lassen die Vermutung zu, daß solche Prozesse abgelaufen sein könnten (vgl. Fall Nr. 39).

Die Vorschädigung des Pankreas z.B. in Form immer wieder entstehender fokaler Speichelödeme bereitet möglicherweise den Boden für die Entwicklung der akuten rekurrierenden Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus. Wiederholte Schübe der Hormonhypersekretion mit Aktivierung der Mediatorsysteme der akuten Entzündung ermöglichen sodann die Entstehung tryptischer Nekrosen im Bereich dieser Herde und führen zum Bild der "chronic relapsing pancreatitis". Die meisten Heilungsberichte nach Extirpation der Adenome und Hyperplasien beziehen sich auf eine solche Form der Pankreatitis. Wird das schädigende Agens nicht eliminiert, können solche Pankreatitiden schließlich in das Endbild der totalen Fibrose münden.

6. Pankreatitis und sekundärer Hyperparathyreoidismus - Pathogenetische Beziehungen

Bei vier Patienten mit Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus (Fall Nr. 17, 102-104) wurde histologisch eine sekundäre Hyperplasie der Epithelkörperchen nachgewiesen, als deren Ursache eine chronische Niereninsuffizienz angesehen werden kann. Zwei dieser Patienten, denen nach doppelseitiger Nephrektomie eine Niere transplantiert wurde, starben an einer akuten Pankreatitis. Das Serumcalcium war auf 8,0 mval/L angestiegen. Ein weiterer nephrektomierter Patient erlitt während der Dialysen mehrere Schübe fast tödlicher Pankreatitiden, die nach Exstirpation der hyperplastischen Parathyreoidea nicht mehr rekurrierten. Es bleibt jedoch fraglich, ob die Entfernung der hyperplastischen Parathyreoidea die Rekurrenz der Pankreatitis verhinderte, da bei dem 25 Tage nach der Nierentransplantation verstorbenen Patienten ein total verödetes Pankreas mit histiozytären und lymphozytären Infiltraten gefunden wurde. Die zugrundeliegende Nierenerkrankung wurde bei den drei Transplantatempfängern nicht beschrieben; bei dem vierten Patienten entwickelte sich der sekundäre Hyperparathyreoidismus im Gefolge einer malignen Nephrosklerose.

Bei diesen Patienten können neben dem Hyperparathyreoidismus weitere Faktoren wie die chronische Urämie, immunpathologische Prozesse, die Nierentransplantation oder die folgende immunsuppressive Therapie für die Entwicklung der Pankreatitis mit verantwortlich sein. Bei der Urämie werden in 56,8 % der Fälle akute oder chronische Pankreatitiden beschrieben (AVRAM, IANCU, GAN, ZABSKI und LEE 1975). Als mögliche Ursache der Pankreatitis werden die urämische Stoffwechsellage, ein Eiweißmangel und die bei Urämie erhöhte Konzentration zirkulierenden Parathormons angeführt (BARTOS 1970). Die obligate Erhöhung des Parathormonspiegels im Serum (SLATOPOLSKI, RUTHERFORD und HRUSKA 1975) sowie ein Hypersekretionsstatus des Pankreas (FLEISCHER und KASPER 1973), der bei der Entwicklung einer Urämie vor einer Einschränkung der Pankreasfunktion beobachtet wird, können ebenso wie das morphologische Bild der Pankreasveränderungen bei Urämie für eine ursächliche Beteiligung des Parathormons bei der Entstehung der Urämiepankreatitiden sprechen.

Auf die Entwicklung oft tödlicher Pankreatitiden nach Nierentransplantationen wurde in letzter Zeit mehrfach hingewiesen. Die Häufigkeit der autopsisch oder laparoskopisch gesicherten Pankreatitiden liegt zwischen zwei und 5,6% (JOHNSON und NALSEHT 1970; PENN, DURST, MACHADO, HALGRIMSON, BOOTH, PUTMAN, GROHT und STARZEL 1972). Als Ursache der Posttransplantations-Pankreatitiden werden ein sekundärer Hyperparathyreoidismus, Operationstraumen, Infektionen bei immunsuppressiver Therapie sowie orale Prednisontherapie mit begleitenden gastrointestinalen Blutungen und immunpathologische Reaktionen angeführt (FURJII und NELSON 1963; WOODS, ANDERSEN, FROHNERT, PETRIE 1972; AMO und STICKER 1968; MOORE 1959; TILNEY, COLLINS und WILSON 1966).

Sollte bei diesen Patienten der nachgewiesene sekundäre Hyperparathyreoidismus (Histologie, Erhöhung des Serumcalciumsspiegels) für die Pathogenese der Pankreatitis verantwortlich sein, so wären im Prinzip dieselben Pathomechanismen wie beim primären Hyperparathyreoidismus zu erwägen. Aufgrund der Begleitumstände, die zusätzliche ätiologische Faktoren für die Entwicklung einer Pankreatitis beinhalten, läßt sich die eigentliche Ursache dieser Pankreatitiden nicht eindeutig definieren.

Bei zwei weiteren Patienten mit schon mehrere Jahre bekannter chronischer calcifizierender bzw. akuter rekurrierender Pankreatitis und deutlichen Anzeichen einer Pankreasinsuffizienz (Fall Nr. 105; 67) wurde ebenfalls die Diagnose eines sekundären Hyperparathyreoidismus gestellt. Bei einer chronischen calcifizierenden Pankreatitis mit Pankreasinsuffizienzerscheinungen kann es gelegentlich zu einer verminderten Vitamin D- und Calciumaufnahme durch den Darm kommen. Tierexperimentell konnte die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus durch eine Senkung des Calciumangebotes bei einer Erhöhung des Nahrungsphosphats induziert werden (CLARK und RIVERA-CORDERO 1974). Eine Pankreasinsuffizienz allein soll dagegen nicht ausreichen, eine Osteomalacie und einen sekundären Hyperparathyreoidismus auszulösen, sofern nicht andere Absorptions- und Digestionsstörungen wie z.B. eine Galleinsuffizienz, eine Dyskinesie

der Gallenblase etc. hinzutreten (LAMOTTE-BARILLON, TRICOIRE und LABROUSSE 1964; CABANEL, VOOG, RIVAL, De MARIGNY 1965; CABANEL, PHÉLIP, VOOG, BERTHON, VERDIER, GRAS und GILOT 1970)

Bei den beiden hier erwähnten Patienten ist es schwierig, zu entscheiden, ob die Pankreatitis tatsächlich die Ursache des sekundären Hyperparathyreoidismus darstellte oder ob ein maskierter primärer Hyperparathyreoidismus bzw. ein primärer Hyperparathyreoidismus mitsolitärer pankreatischer Manifestation vorlag. Bei einem Patienten (Fall Nr. 65) wurde auf den sekundären Hyperparathyreoidismus lediglich aus klinischen Daten geschlossen. Die hohe renale Phosphatausscheidung und eine Hypophosphatämie allein gelten jedoch nicht als sicheres Zeichen eines sekundären Hyperparathyreoidismus (FISCHER, HUNSIKER und BINSWANGER 1976). Eine histologische Begutachtung der Epithelkörperchen wurde nicht durchgeführt. Bei dem zweiten Patienten mit akuter rekurrrierender Pankreatitis, die schon acht Jahre vor die Diagnose des Hyperparathyreoidismus begann, vermuteten die Autoren (PLOUGH und KYLE 1957) die Entwicklung eines sekundären Hyperparathyreoidismus auf dem Boden der rekurrrierenden Pankreatitis. Die histologische Beschreibung eines Hauptzelladenoms der Parathyreoiden würde eher für einen primären Hyperparathyreoidismus sprechen, falls nicht ein sog. tertiärer Hyperparathyreoidismus vorgelegen hat. Allein die Zeitdauer der Pankreassymptomatik genügt nicht, bei einem wenn auch Jahre später gesicherten Adenom und einer Osteitis fibrosa cystica einen sekundären Hyperparathyreoidismus zu diagnostizieren, zumal dieser im jugendlichen Alter (29 Jahre) soweit es die Skelett- und Nierensymptomatik betrifft, oft asymptomatisch verlaufen kann. Zusätzlich wird jedoch bei diesem Patienten eine chronische Glomerulonephritis erwähnt, eine Voraussetzung, die eher als die langdauernde Pankreatitis zu einem sekundären bzw. tertiären Hyperparathyreoidismus führen könnte. Über Form und Verlauf der Nierenerkrankung wurden keine Angaben gemacht.

7. Zusammenfassung

Bei durchschnittlich 7% der Patienten mit Hyperparathyreoidismus können akute, akute rekurrende oder chronische (calzifizierende) Pankreatitiden auftreten. Die Koinzidenz einer Pankreatitis liegt beim Hyperparathyreoidismus somit deutlich höher als bei einem nicht selektierten klinischen Patientengut oder als in Sektionsstatistiken (unter 0,5%). Abgesehen von einem hohen Prozentsatz an Parathyreoideacarcinomen (9,5%) zeigt der Hyperparathyreoidismus bei den Patienten mit Pankreatitis hinsichtlich der Altersverteilung, des Verlaufs und der klinischen Manifestation keine Besonderheiten gegenüber den nicht mit einer Pankreatitis vergesellschafteten Formen. Beziehungen zwischen klinischer Manifestation (renal, ossär, gemischt) des Hyperparathyreoidismus und Form oder Verlauf der Pankreatitis bestehen nicht. Bei der Pankreatitis finden sich die akuten und akuten rekurrenden Formen gehäuft (72%), chronische (calzifizierende) Pankreatitiden (28%) treten bei Männern dreimal häufiger auf als bei Frauen. Eine auffallende Korrelation besteht zwischen der Höhe des Serumcalziumspiegels und der Form der Pankreatitis. Bei akuten und akuten rekurrenden ist der Serumcalziumspiegel deutlich höher als bei den chronischen und chronischen calzifizierenden Pankreatitiden. So finden sich Serumcalziumwerte über 7,5 mval/l bei 66% der Patienten mit akuten, jedoch nur bei 5% der Patienten mit chronischen calzifizierenden Pankreatitiden. Allerdings wiesen auch einige der Patienten mit akuten nekrotisierenden Pankreatitiden Serumcalziumwerte zwischen 5 und 6 mval/l auf. Es wäre denkbar, daß in diesen Fällen ein maskierter (sog. normocalzämischer) Hyperparathyreoidismus vorlag.

Ergebnisse von Sekretionsstudien sowie einige pathologisch-anatomische Befunde bei hyperparathyreoten Patienten ohne klinisch manifeste Pankreatitis lassen vermuten, daß neben Skelett und Niere auch das Pankreas ein nahezu obligates Manifestationsorgan des Hyperparathyreoidismus darstellt. Der erhöhte Parathormonspiegel im Blut bzw. die hieraus resultierende Hypercalzämie, möglicherweise verbunden mit einer gesteigerten Freisetzung pankreatotroper gastrointestinaler Hormone, bedingen einen ini-

tiale Hypersekretion der Drüse, die sich in einer vermehrten Enzymsekretion auf entsprechende Sekretionsstimuli äußert. Dieser kann später eine Einschränkung der Pankreasfunktion folgen, die anfangs noch mit "minimalen" Gewebeläsionen verbunden ist, die klinisch unbemerkt bleiben. Im Verlauf des Krankheitsprozesses kann sich dann eine chronische und chronische calcifizierende Pankreatitis entwickeln.

Ein ähnlicher Pathomechanismus wurde von SARLES für die chronische calcifizierende Pankreatitis bei Alkoholabusus gefordert. Das morphologische Bild dieser Alkohol-bedingten Pankreatitis (SARLES und SAHEL 1974) sowie das Verhalten der Pankreassekretion gleicht den Befunden am Pankreas bei Hyperparathyreoidismus. Möglicherweise liegt hier ein allgemein gültiger Pathomechanismus vor. Eine Steigerung der Enzymsekretion bei mangelndem Hydrochylus prädisponiert zur Entstehung fokaler Speichelödeme. Solche Pankreatiden sind nach Maßgabe ihres Enzymgehaltes und durch die bestehende Vorschädigung (in Form von Speichelödem) gegenüber zusätzlichen Noxen gefährdeter als normal sezernierende Organe. Die Möglichkeit der Aktivierung des Komplementsystems mit folgender Freisetzung zytolytisch aktiver Faktoren durch Zymogengranula ,beziehungsweise durch ein Speichelödem, konnte tierexperimentell und in vitro nachgewiesen werden. Diese Aktivierung wird als die primäre Ursache der "tryptischen Nekrose" bei der akuten Pankreatitis betrachtet, da hierdurch die initiale Membranschädigung in der formalen Pathogenese der akuten Pankreatitis erklärt wird (SEELIG und SEELIG 1975). Bei chronischem Hyperparathyreoidismus kann in der Entwicklung bishin zu chronischen calcifizierenden Pankreatitis ein solcher "Unfall" jederzeit eintreten, der zu einer akuten oder akuten rekurrierenden Pankreatitis führt, solange noch funktionierende enzymsynthetisierende Azinuszellen vorhanden sind.

Eine hyperparathyreote Krise mit erhöhter Gerinnungsbereitschaft, hämorrhagischer Duodenitis, unstillbarem Erbrechen und schwerer Schocksymptomatik stellt offensichtlich einen solchen Risikofaktor dar, der in der Entwicklung einer chronischen (calcifizierenden) Pankreatitis - vom Stadium Null bis hin zu ausgeprägten morphologischen Veränderungen - die Entstehung akuter nekrotisierender Pankreatitiden begünstigt. Die Voraussetzung zur Entstehung der akuten

Pankreatitis, die Serumextravasation und die Aktivierung des Serumkomplementsystems, wären hier erfüllt. Der Mechanismus über den die Extravasation und die Komplementaktivierung zustande kommt kann jedoch von Fall zu Fall variieren: Eine Aktivierung des Gerinnungssystems, systemische Endotoxinämien, eine Speichel-Ödem bedingte Aktivierung eines sonst "harmlosen" Extravasates und zusätzliche pathogenetische Faktoren (Gallewegsaffektionen, Hyperemesis, Thyreotoxikose usw.) oder lediglich eine Kreislaufbelastung bei langdauernden Operationen können hierfür verantwortlich sein. So finden sich bei einer mit solchen Risikofaktoren einhergehenden parathyreotoxischen Krise ausschließlich akute nekrotisierende Pankreatitiden, es sei denn, das Pankreas ist im Verlauf eines Jahre dauernden Hyperparathyreoidismus fibrös verödet. Ausführliche histologische Beschreibungen , wie sie zum Beispiel in einzelnen Fällen vorlagen (vergl. Fall Nr 39), könnten die Spuren des primären chronischen Prozesses zeigen, der sich auf dem Boden einer gestörten Sekretion entwickelte.

Tritt keine zusätzliche Belastung auf, so kann sich aus der anfänglichen Hypersekretion über eine Dyschylie und einen Sekretstau eine chronische Pankreatitis entwickeln, die durch die erhöhte Konzentration des Serum- und des Bauchspeichelsalziums bevorzugt mit Calciumpräzipitationen in den Gängen und den periduktulären Speichelhöfen einhergeht. Dieser Verlauf scheint bei Männern 3 mal so häufig einzutreten wie bei Frauen, eine Beobachtung, die auch bei den chronischen calzifizierenden Pankreatitiden anderer Genese gemacht wurde.

Die typische (meist klinisch diagnostizierte) Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus scheint jedoch die akute rekurrende Form darzustellen. Dies erklärt sich entsprechend den pathophysiologischen Voraussetzungen bei der Entwicklung der chronischen calzifizierenden Pankreatitis mit anfänglich fokal begrenzten Läsionen. Zusätzliche Belastungen, z.B. eine zeitlich begrenzte krisenhaft ansteigende Parathormonfreisetzung, kann bevorzugt in diesen Arealen das Entstehen akuter Pankreatitiden begünstigen. Die Berichte über eine Heilung oder eine postoperative Besserung der Pankreatitis nach Korrektur des Hyperparathyreoidismus betreffen ausschließlich diese Form der Pankreatitis, während klinisch manifeste Funktionseinschränkungen nicht reversibel waren.

Es wurde eine Reihe pathophysiologischer Mechanismen aufgezeigt, die die Genese einer akuten, akuten rekurrierenden und chronischen Pankreatitis bei Hyperparathyreoidismus erklären könnten. Der Angelpunkt der pathophysiologischen Überlegungen bleibt die Pankreasazinuszelle, die durch den erhöhten Parathormonspiegel im Serum zu einer Steigerung der Enzymsekretion und Synthese stimuliert werden könnte, sowie die Aktivierung des Komplementsystems und die Freisetzung zytolytisch aktiver Faktoren.

8. Literaturverzeichnis

1. ALBRIGHT, F.: Hyperparathyreoidism: its diagnosis and exclusion. New Engl. J. Med. 209, 476 (1933)
2. ALBRIGHT, F., AUB, J.C. und BAUER, W.: Hyperparathroidism: a common and polymorphic condition as illustrated by seventeen proved cases from one clinic. J. Amer. Med. Ass. 102, 1276 (1934)
3. ALBRIGHT, F., BAIRD, P.C., COPE, O. und BLOOMBERG, E.: Studies on the physiology of the parathyroid glands. IV. Renal complications of hyperparathyroidism. Am. J. Med. Sci. 187, 49 (1934)
4. ALBRIGHT, F. und REIFENSTEIN, E.C.: The parathyroid glands and the metabolic bone disease. Baltimore 1948
5. ALEXANDER, B.: What we must know of coagulation and hemostasis. In: LOSITO, R. und LONGPRE, B. Hrsg.: Current concepts of coagulation and hemostasis. New York, Stuttgart, Schattauer 1970, p.1
6. ALLAN, J. und WHITE, J.T.: An alternate mechanism for the formation of protein plugs in chronic calcifying pancreatitis. Digestion 11, 428 (1974)
7. ALTENÄHR, E., SEEMANN, N. und SEIFERT, G. : Pathologische Anatomie der Epithelkörperchen. In: BAY, W. Hrsg.: Der autonome und regulative Hyperparathyreoidismus. Stuttgart, Enke 1969, p. 1
8. ARGENT, B.E., CASE, R. M. und SCRATCHERED, T.: Amylase secretion by the perfused cat pancreas in relation to the secretion of calcium and other electrolytes and as influenced by the external ionic environment. J. Physiol. 230, 575 (1973)
9. ARNAUD, C., GLORIEUX, F. und SCRIVER, C.R.: Serum parathyroid hormone levels in acquired vitamin D deficiency of infancy. Pediatrics 49, 837 (1972)
10. ARNOLD, W.: Epithelkörperchentumor mit allgemeiner Calcinose. Virch. Arch. 306, 427 (1940)
11. ARROYAVE, C.M. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Interactions between human C5, C6 and C7 and their functional significance in complement-dependent cytolysis. J. Immunol. 111, 536 (1973)

12. ARROYAVE, C. M. und TAN, E.M.: Activation of the alternative pathway of complement by radiographic contrast medium: in vivo and in vitro studies. In OFFERKUCH, W. Hrsg.: Clinical aspects of the complement system. Symposium Schloß Hugenpoet 1976, im Druck.
13. ASKANAZY, M.: Über ostitis deformans ohne osteoides Gewebe. Arb. Path. Inst. Tübingen 4, 398 (1903)
14. AUPBACH, G.D. und HEATH, D.A.: Parathyroid hormone and calcitonin regulation of renal function. Kidney international. 6, 331 (1974)
15. AVRAM, M.M., IANCU, M., GUN, A., ZABSKI, Z.A. und LEE, S.N.: Incidence of pancreatitis in terminal renal failure. Kidney international. 6, 19 A (1974)
16. BALLON, S., COHEN, H. und STRASBERG, Z.: Recurrent pancreatitis due to parathyroid adenoma in a normocalcemic patient. C. M. A. Journal 106, 51 (1972)
17. BALTZER, G., GOEBELL, H. und MÜLLER-REINHARDT, B.: Magnesium und Calcium im Duodenalsaft bei verschiedenen Funktionszuständen des Pankreas und bei primärem Hyperparathyreoidismus. Klin. Wschr. 52, 74 (1974)
18. BARNES, B.A. und COPE, O.: Carcinoma of the parathyroid glands. J. Amer. Med. Ass. 178, 556 (1961)
19. BARTOS, V.: The function of the exocrine pancreas in chronic renal disease. Digestion, 3, 33 (1970)
20. BATTERSBY, C., BARNETT, W. und WINCK, J.: Pancreatitis associated with hyperparathyreoidism. Med. J. Austr. 1268 (1969)
21. BECKER, V.: Ödemstudien am Pankreas. Verh. dtsch. Ges. Path. 38, 210 (1954)
22. BECKER, V.: Sekretionsstudien am Pankreas. Stuttgart Thieme 1957
23. BECKER, V.: In: CREUTZFELDT, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus und Calciophylaxie. Gastroent. 8. 386 (1965)
24. BECKER, V.: Pathogenese und pathologische Anatomie der chronischen Pankreatitis. Schweiz. Med. Wschr. 100, 1194 (1970)
25. BECKER, V.: Bauchspeicheldrüse. In: DOERR, W., SEIFERT, G. und ÜHLINGER, E. Hrsg. : Spezielle Pathologische

Anatomie, Band 6, Berlin, Heidelberg, New York
Springer 1973

26. BELL, G. O. und ARNOLD, W.T.: Primary hyperparathyroidism: Report of two unusual cases. Lahey. Clin. Bull. 6, 197 (1950)
27. BELL, G. , HINES, L.J. und DOANE, W.A.: Pancreatic calcifications. U.S. Armed Forces Med. J. 7, 348 (1956)
28. BENZ, L., ECKSTEIN, B., MATTHEWS, E.K. und Williams, J.A.: Control of pancreatic amylase release in vitro: effects of ions, cyclic AMP, and cholchicine. Br. J. Pharmacol. 46, 66 (1972)
29. BERNARD, A.: Pancreatitie aigue: la part de l'histamine dans la g n se de certains de ses sympt mes. Arch. Mal. Appar. dig. 48, 714 (1959)
30. BERNARD, A.: Les pancreatites allergiques. Arch. Mal. Appar. dig. 53, 965 (1964)
31. BERPIDGE, M.J.: The interaction of cyclic nucleotides and calcium in the control of cellular activity. In: GREENGARD, P. und ROBINSON, P.A. Hrsg.: Advances in cyclic nucleotide research, Band 6, New York, Raven Press 1976
32. BIRGE, S.J., SIWITZER, C. und LEONARD, D.R.: Influence of sodium and parathyroid hormone on calcium release from intestinal mucosal cells. J. Clin. Invest. 54, 702, 1974
33. BLACK, B.M.: Hyperparathyroidism. Charles, C. THOMAS Frsg. Springfield, Illinois 1953
34. BLACK, B. : Carcinoma of the parathyroid. Ann. Surg. 139, 355 (1954)
35. BLACK, B.M.: The pathology and surgery of the parathyroid glands. In: GREEP, R.O. und TALMAGE, R.V. Hrsg. The parathyroids, Springfield, Ch. C. Thomas 1961
36. BLEYL, U.: Die sogenannte nervale Pankreatitis und ihre pathophysiologischen Grundlagen. Gastroent. 4, 335 (1963)
37. BOGDONOFF, M.G., WOODS, A.H., WHITE, J.E., ENGEL, F.L.: Hyperparathyroidism. Am. J. Med. 21, 583 (1956)
38. BORLE, A.B.: Calcium transport in cell culture and the effect of parathyroid hormone. In: TALMAGE, R.V. und

- BELANGER, C.F. (Hrsg.) Parathyroid hormone and Thyrocalcitonin. Excerpta Medica Foundation (1968)
39. BORLE, A.B.: Calcium and phosphate metabolism. Ann. Rev. Physiol. 36, 361 (1974)
 40. BORM, D. und PORTWICH, : Primärer Hyperparathyroidismus und Pankreatitis. Zentralblatt Chir. 10, 340 (1964)
 41. BRONSKY, D., WEISBERY, M.G., GROSS, M.C. und BARTON, J.J.: Hyperparathyroidism and acute postpartum pancreatitis with neonatal tetany in the child. Am. J. Med. Sci. 260, 160 (1970)
 42. BROWN, D.L.: Complement and coagulation. In: BRENT, L. und HOLBOROW, J. Hrsg.: Progress in Immunology II, Band I, North Holland Publishing Company 1974, p. 191
 43. BROWN, D.L. und LACHMAN, P.J.: Massive complement activation: The interaction of complement and the extrinsic blood coagulation system in the production of disseminated intravascular coagulation. J. Immunol. 111, 298 (1973)
 44. BRÜNNER, H. und ROTHMUND, M.: Primärer Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis und Cholelithiasis. Dtsch. Med. Wschr. 98, 526 (1973)
 45. BURKHOLDER, P.M.: Malignant Nephrosclerosis. Arch. Path. 80, 583 (1965)
 46. CABANEL, G., PHELIP, X., VOOG, R., BERTHON, M.P., VERDIER, J.M., GRAS, J.P. und GILLOT, L.: Lithiase pancréatique et désordres phospho-calciqes. Diagnostic de l'hyperparathyroïdie et de la malabsorption vitamino-calciqes. J. Med. Lyon 453 (1970)
 47. CABANEL, G., VOOG, P., RIVAL, M. und de MARIGNY, G.: Pancreatite calcifiante et ostéose raréfiante diffuse. Grenoble Médico-Chirurgical 3, 123 (1965)
 48. CANARY, J.J. : Persönliche Mitteilung bei: MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 266, 265 (1962)
 49. CANTERBURY, J., LEVY, G., RUIZ, E. und REISS, E.: Parathyroid hormone activation of adenyl cyclase in liver. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 147, 366 (1974)

50. CAREY, M.C. und FITZGERALD, O.: Hyperparathyroidism associated with chronic pancreatitis in a family. *Gut*, 9, 700 (1968)
51. CASE, R.M.: Calcium and gastrointestinal secretion. *Digestion* 8, 269 (1973)
52. CASE, R.M. und CLAUSEN, T.: The relationship between calcium exchange and enzyme secretion in the isolated rat pancreas. *J. Physiol. (Lond.)* 235, 75 (1973)
53. CASE, R.M., JOHNSON, M., SCRATCHERD, T. und SHERATT, H.S.A.: Cyclic adenosine 3'5' monophosphate concentration in the pancreas following stimulation by secretin, cholecystokinin-pancreozymin and acetylcholine. *J. Physiol.* 223, 669 (1972)
54. CASE, R.M. und SCRATCHERD, T.: The action of dibutyryl cyclic adenosine 3'5' monophosphate and methylxanthines on the exocrine pancreas. *J. Physiol.* 223, 649 (1972a)
55. CASE, R.M. und SCRATCHERD, T.: Prostaglandin action on pancreatic blood flow and electrolyte and enzyme secretion by exocrine pancreas in vivo and in vitro. *J. Physiol.* 226, 393 (1972b)
56. CATELL, R.B. und WARREN, K.W.: *Surgery of the pancreas*. Philadelphia, Saunders 1953, p.91
57. CHAUSMER, A.B., SHERMAN, B.S. und WALLACH, S.: The effect of parathyroid hormone on hepatic cell transport of calcium. *Endocrinology* 90, 663 (1972)
57. CHIARI, H.: Über die sogenannte Fettnekrose. *Prag. Med. Wschr.* 8. 285 (1883)
58. CHRISTIANSEN, J.: Primary hyperparathyroidism and peptic ulcer disease. *Scand. J. Gastroent.* 9, 111 (1974)
59. CHU, L.L.H., MacGREGOR, R.R., LIU, P.J., HAMILTON, J.W. und COHN, D.V.: Biosynthesis of parathyroid hormone by human parathyroid glands. *J. Clin. Invest.* 52, 3089 (1973)
60. CLAESSEN, H.J.: *Die Krankheiten der Bauchspeicheldrüse*. Köln, DuMont-Schauberg 1842
61. CLARK, J. und RIVERA-CORDERO, F.: Effect of endogenous parathyroid hormone on calcium, magnesium and phosphate metabolism in rats. II Alteration of dietary phosphate. *Endocrinology* 95, 360 (1974)

62. CLEMENTE, F. und MELDOLESI, J.: Calcium and pancreatic secretion. I. Subcellular distribution of calcium and magnesium in the exocrine pancreas of the guinea pig. J. Cell. Biol. 65, 88 (1975)
63. COCHRANE, C.G., MORRISON, D.C. und AIKIN, B.S.: The activation of Hagemann factor by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). Fed. Proc. 33, 641 (1974)
64. COCHRANE, C.G. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.: The derivation of two distinct anaphylatoxin activities from the third and the fifth component of human complement. J. exp. Med. 127, 371 (1968)
65. COFFEY, R.J., CANARY, J.J. and DUMAIS, C.C.: Hyperparathyroidism and chronic calcific pancreatitis. Am. Surg. 25, 310 (1959)
66. COLLIP, J.B.: The extraction of parathyroid hormone which will prevent or control parathyroid tetany and which regulates the level of blood calcium. J. Biol. Chem. 63, 395 (1925)
67. COMFORT, M.W., GAMBILL, G.E. und BAGGENSTOSS, A.J.: Chronic relapsing pancreatitis. A study of 29 cases without associated disease of the biliary or gastrointestinal tract. Gastroenterology 6, 239 (1946)
68. COOK, W.T.: Persönliche Mitteilung bei MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New Engl. J. Med. 266, 265 (1962)
69. COPE, O., CULVER, P.J., MIXTER, Ch.C. und NARDI, G.L.: Pancreatitis a diagnostic clue to hyperparathyroidism. Ann. Surg. 145, 857 (1957)
70. CREUTZFELDT, W. und SCHMIDT, H.: Calciphylaxiepankreatitis und Pankreatitispathogenese. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 522 (1965)
71. CREUTZFELD, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus und Calciphylaxie. Gastroenterologie 8, 386 (1965)
72. CREUTZFELDT, W., SCHMIDT, H. und HORBACH, I.: Untersuchungen über die Wirksamkeit eines Trypsininhibitors (Trasylol) auf Enzymaktivitäten und Morphologie bei der Taurocholatpankreatitis und Calciphylaxiepankreatitis der Ratte. Klin. Wschr. 43, 15 (1965)

73. CREUTZFELDT, W., SCHMIDT, H. und RÜTTGER, P.: Pancreatitis in hyperparathyroidism. Vortrag, Tagg. der Tschechoslowak. Ges. f. Gastroenterologie, Karlsbad 1966
74. DAUM, F., ROSEN, J.F. und BOLEY, S.J.: Parathyroid adenoma, parathyroid crisis, and acute pancreatitis in an adolescent. J. Pediat. 83, 275 (1973)
75. DAVIES, D.R., DENT, C.E. und WILLCOX, A.: Hyperparathyroidism and steatorrhea. Brit. Med. J. 500, 1133 (1956)
76. DECHAUME, M., LAYANI, F., WELTI, H. und CHAOUAT, Y.: Osteose parathyroïdienne à évolution lente par poussées avec manifestations maxillaires, pancréatiques et oculaires. Rev. Rheum. 25, 669 (1958)
77. DENT, C.E., JONES, P.E. und MULLAN, D.P.: Masked primary (or tertiary) hyperparathyroidism. Lancet I, 1161 (1975)
78. DESCHODT-LANCKMAN, M., ROBBERECHT, P., De NEEF, P., LABRIE, F. und CHRISTOPHE, J.: In vitro interactions of gastrointestinal hormones on cyclic adenosine 3'5' -monophosphate levels and amylase output in the rat pancreas. Gastroenterology 68, 318 (1975)
79. DESNUELLE, P.: Chymotrypsin. In: BOYER, P.D., LARDY, H. und MYRBÄCK, K. Hrsg.: The Enzymes, Band I, New York, London, Academic Press 1960, p.93
80. DOERR, W.: Pathologisch-anatomische Untersuchungen zum Problem der Fermententgleisung im Pankreas. Verh. dtsh. Ges. Path. 37, 292 (1953)
81. DOERR, W.: Pankreatitis, Pathogenese, Formen, Häufigkeit. Langenbecks Arch. klin. Chir. 292, 552 (1959)
82. DOERR, W.: Pathogenese der akuten und chronischen Pankreatitis. Verh. dtsh. Ges. Inn. Med. 70, 718 (1964)
83. DOERR, W. und BECKER, V.: Über die experimentelle Erzeugung der tryptischen Pankreatitis. Therap. Ber. 33, 3 (1961)
84. DOERR, W., DIEZEL, P.B., GRÖTZINGER, K.U., LASCH, H.G., NAGEL, W., ROSSNER, J.R., WANKE, M. und WILLIG, F.: Pathogenese der experimentellen autodigestiven Pankreatitis. Klin. Wschr. 43, 125 (1965)
85. DOERR, W. und WANKE, M.: In: CREUTZFELDT, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus

- und Calciphylaxie. Gastroenterologie 8, 386 (1965)
86. DOMSCHKE, S., KONTUREK, S.J., DOMSCHKE, W., DEMBINSKI, A., THOR, P., KROL, R. und DEMLING, L.: Cyclic AMP and pancreatic bicarbonate secretion in response to secretin in dogs. Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 150, 773 (1975)
87. DREILING, D.A.: The pathological physiology of pancreatic inflammation: Current status 1960. J. Am. Med. Ass. 175, 183 (1961)
88. DREILING, D.A., MAZURE, P.A., COHEN, N., MOSCOWITZ, H., TODARO, R.T. und PAULINO-NETTO, A.: Newer horizons in the etiology of pancreatitis. Am. J. Digest. Dis. 7, 112 (1962)
89. DUBOST, C. und MAURY, D.: Hyperparathyreoidie primaire. Nouv. Press. Medical. 3, 359 (1974)
90. DWORKEK, Diskussionsbemerkung in : BARTHOLOMEW, L.G. Newer concepts in pancreatic disease. Gastroenterology 36, 122 (1959)
91. EIMERL, S., SAVION, N., HEICHAL, O. und SELINGER, Z.: Induction of enzyme secretion in rat pancreatic slices using the ionophore A-23187 and calcium. An experimental bypass of the hormone receptor pathway. J. Biol. Chem. 249, 3991 (1974)
92. ELLIS, J.T. und BARR, D.T.: Metastasizing carcinoma of the parathyroid gland with osteitis fibrosa cystica and extensive calcinosis. Am. J. Path. 27, 383 (1951)
93. ERDHEIM, J.: Tetania parathyreopriva. Mitt. Grenzgeb. Med. Chir. 16, 622 (1906)
94. EVERSMAK, J.J., FARMER, R.G. und EROWN, C.H.: Gastrointestinal manifestations of hyperparathyroidism. Arch. Intern. Med. 119, 605 (1967)
95. EXNER, T. und KOPPEL, J.L.: The effect of bile salts on the esterase activities of plasmin and some other enzymes. Biochem. Biophys. Acta 321, 303 1973
96. FEARON, D.T., RUDDY, S., SCHUR, P.H. und McCABE, W.R. : Activation of the properdin pathway of complement in patients with gram negative bacteriemia. New. Engl. J. Med. 292, 937 (1975)
97. FINK, W.J. und FINFROCK, J.D.: Fatal hyperparathyroid crisis associated with pancreatitis. Am. Surg. 27, 424 (1961)

98. FISCHER, J.A., BINSWANGER, U., FANCONI, A., ILLIG, R.,
BAERLOCHER, K. und BRADER, A.: Serum parathyroid hormone concentrations in vitamin D deficiency rickets of infancy: Effects of intravenous calcium and vitamin D. Horm. metab. Res. 5, 381 (1973)
99. FISCHER, J.A., BLUM, J.W., HUNZINGER, W und BINSWANGER, U.:
Regulation of circulating parathyroid hormone levels: Normal physiology and consequences in disorders of mineral metabolism. Klin. Wschr.: 53, 939 (1975)
100. FISCHER, J.A., OLDHAM, S.B., SIZEMORE, G.W., ARNAUD, D.:
Calcitonin stimulation of parathyroid hormone secretion in vitro. Horm. metab. Res. 3, 223 (1971)
101. FISCHER, J.A., OLDHAM, S.B., SIZEMORE, G.W. und ARNAUD, C.D.:
Calcium-regulated parathyroid hormone peptidase. Proc. Nat. Acad. Sci. 69, 2341 (1972)
102. FLEISCHER, K. und KASPER, H.: Die exokrine Pankreasinsuffizienz urämischer Ratten. In: BECKER, V. Hrsg.: Gastroenterologie und Stoffwechsel -Aktionen und Interaktionen- Witzstrock Baden Baden, Brüssel (1973) p. 356
103. FLINK, E.W., DESPER, P.C. und JONES, J.E.: Primary hyperparathyroidism. Minnesota Med. 734 (1966)
104. FORELL, MM. und DOBOWICNIK, W.: Tierexperimentelle Untersuchungen mit Trasylol. In: HENNING, N., HEINKEL, K. und SCHÖN, H. Hrsg.: Pathogenese und Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exokrinen Pankreas. Stuttgart, Schattauer (1964) p. 331
105. FOURNIER, A.E., ARNAUD, C.D., JOHNSON, W.J. , TAYLOR, W.F. und GOLDSMITH, R.S.: Etiology of hyperparathyroidism and bone disease during chronic hemodialysis. II. Factors affecting serum immunoreactive parathyroid hormone. J. clin. Invest. 50, 599 (1971)
106. FRASER, D.R. und KODICEK, E.: Regulation of 25-hydroxy calciferol-1-hydroxylase activity in kidney by parathyroid hormone. Nature New Biology 241, 163 (1973)
107. FREDELL, C.H., McIVER, M.A. und FERREBEE, J.W.: Carcinoma of parathyroid gland with hyperparathyroidism. Report of case. Surgery 42, 959 (1957)
108. FROSCHE, B., WANKE, M., BARTH, P. und WEGENER, K.: Hyperparathyreotische Krise mit Pankreatitis und subakuter Leberdystrophie. Dtsch. Med. Wschr. 90, 1039 (1965)

109. FUJII, G. und NELSON, R.A.: The cross-reactivity and transfer of antibody in transplantation immunity. J. Exp. Med. 118, 1037 (1963)
110. GADRAT, J., MONNIER, J., RIBET, A. und IZARD, J.: Pancreatite calcifiante et hyperparathroidie. Bull. soc. med. Hop. 77, 827 (1961)
111. GADRAT, J., RIBET, A., PASCAL, J.P. und SANNOU, N.: Hyperparathyroidie et pancreatite. Gastroenterologia 106, 265 (1966)
112. GARDNER, J.D., CONLON, T.P., und ADAMS, T.D.: Cyclic AMP in pancreatic acinar cells: Effects of gastrointestinal hormones. Gastroenterology 70, 29 (1976)
113. GARDNER, J.D., CONLON, T.P., KLAUEVEMAN, H.L., ADAMS, T.D. und ONDETTI, M.A.: Action of cholezystokinin and cholinergic agents on calcium transport in isolated pancreatic acinar cells. J.clin. Invest. 56, 366 (1975)
114. GAVALDA, J.: L'hyperparathyroidie primitive. These med. Toulouse 1 Band, Toulouse Imprimerie Moderne (1965) p.220
115. GEOKAS, M.C., RINDERKNECHT, H., LILLARD, Y. und HAVERBACK, B.J.: Elastase in human pancreas. Gastroenterology 54, 1237 (1968)
116. GEOKAS, M.C., RINDERKNECHT, H., WILDING, P., LILLARD, Y., BAKER, A.L., BERNE, C.J. und HAVERBACK, B.J.: Proteolytic enzymes in human pancreatic juice in acute pancreatitis. Gastroenterology 54, 1237 (1968)
117. GEOKAS, M.C., RINDERKNECHT, H., WHIGHAM, H. und HAVERBACK, D.J.: Release of free proteolytic activity in acute bile induced pancreatitis in dog. Gastroenterology 56, 1160 (1969)
118. GEWURZ, H., SHIN, H.S. und MERGENHAGEN, S.E.: Interaction of the complement system with endotoxic lipopolysaccharide. Consumption of each of the six terminal complement components. J. Exp. Med. 128, 1049 (1968)
119. GIGLI, J., KOETHE, S. und AUSTEN, K.F.: Participation of early component of complement and Hageman factor in C3 destruction with zymosan. Clin. Immunol. Immunopath. 4, 189 (1975)
120. GILLESPIE, W.J.: Viral hepatitis and acute pancreatitis. J. Roy. Coll. Surg. 18, 120 (1973)

121. GOEBELL, H., HORN, H.D. und BODE, Ch.: Primärer Hyperparathyreoidismus und excretorische Pankreasfunktion. I. Bicarbonat- und Enzymsekretion im Sekretin-Pankreozymin-test. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 1094 (1967)
122. GOEBELL, H., HORN, H.D., BODE, Ch. und GOSSMANN, H.H.: Primärer Hyperparathyreoidismus und exocrine Pankreasfunktion. Störungen der Enzym und Elektrolytsekretion im Duodenalsaft. Klin. Wschr. 48, 810 (1970)
123. GOEBELL, H., STEFFEN, Ch., BALTZER, G. und BODE, Ch.: Stimulation of pancreatic secretion of enzymes by acute hypercalcemia in man. Europ. J. Clin. Invest. 3, 98 (1973)
124. GOEBELL, H., STEFFEN, Ch. und BODE, Ch.: Stimulatory effect of pancreozymin-cholecystokinin on calcium secretion in pancreatic juice of dogs. Gut 13, 477 (1972)
125. GOETZE, O. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.: The C3 activator system: an alternate pathway of complement activation. J. Exp. Med. 134, 909 (1971)
126. GORMAN, R.E. und BITENSKY, M.W.: Selective activation of short chain alcohols of glucagon responsive adenylyl cyclase in liver. Endocrinology 87, 1075 (1970)
127. GREENE, H.L., HERMAN, R.H. und KRÄMER, S.: Stimulation of jejunal adenylyl cyclase by ethanol. J. Lab. Clin. Med. 78, 336 (1971)
128. GRÜN, M., LIEHR, H. und RASENACK, U.: Significance of endotoxinaemia in experimental "galactosamine hepatitis" in the rat. Acta Hepato-Gastroenterol. (im Druck)
129. GÜLZOW, F.: In: CREUTZFELD, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus und Calciphylaxie. Gastroenterologie 8, 386 (1965)
130. HAENDLE, H., TRAUTSCHOLD, J. und WERLE, E.: zit. nach: FREY, E.K., KRAUT, H. und WERLE, E.: Das Kallikrein-Kinin-System und seine Inhibitoren. Stuttgart, F. Enke 1968
131. HAMET, P., STODDER, D. A., GINN, H.E., HARDMAN, J.G. und LIDDLE, G.W.: Studies of the elevated extracellular concentration of cyclic AMP in uremic man. J. Clin. Invest. 56, 339 (1975)

132. HANES, F.M.: Hyperparathyroidism due to a parathyroid adenoma with death from parathormone intoxication. Am. J. Med. Sci. 197, 85 (1939)
133. HANSKY, J.: Calcium content of duodenal juice . Amer. J. Dig. Dis. 12, 725 (1967)
134. HANSSON, K.: Experimental and clinical studies in aetiological role of bile reflux in acute pancreatitis. Acta Chir. Scand. 1, 375 (1967)
135. HARDAWAY, R.M.: Syndromes of disseminated intravascular clotting. Springfield Illinois 1966
136. HAVERBACK, B.J., DYCE, B., BUNDY, H. und EDMONDSON, H.A.: Trypsin, trypsinogen and trypsin inhibitor in human pancreatic juice. Am. Med. J. 29, 424 (1960)
137. HEISLER, S., FAST, D. und TENNENHOUSE, A.: Role of Ca^{++} and cyclic AMP in protein secretion from rat exocrine pancreas. Biochem. Biophys. Acta 279, 561 (1972)
138. HELLSTRÖM, J.: Primary hyperparathyroidism: Observations in a series of 50 cases. Acta Endocrinol. 16, 30 (1954)
139. HELLSTRÖM, J.: Hyperparathyroidism and gastroduodenal ulcer. Acta Chir. Scand. 116, 207 (1958/59)
140. HELLSTRÖM, J.: Primärer Hyperparathyreoidismus. Triangle 5, 171 (1961)
141. HELLSTPÖM, J. und IVEMARK, B.I.: Primary hyperparathyroidism. Acta Chir. Scand. Suppl. 294 (1962)
142. HENRIKSSON, Ch.: Acute hyperparathyroidism and acute pancreatitis. Acta Path. Microbiol. Scand. 50, 42 (1960)
143. HENRY, H.L. und NORMAN, A.W.: Studies on the mechanism of action of calciferol. VII. Localization of 1,25-dihydroxy-vitamin D3 in chick parathyroid glands. Biochem. Biophys. Res. Commun. 62, 781 (1975)
144. HERSCOVIC, T., KEATING, F.R. und GROSS, J.B.: Coexistent pancreatitis and hyperparathyroidism: Observations on 15 cases. Gastroenterology 52, 1093 (1967)
145. HERSCOVIC, T., WAKIM, K.G., BARTHOLOMEW, L.G., CAIN, J.C. und JONES, J.D.: Relationship of calcium in the serum to that in the pancreatic secretion in normal and hypercalcemic states. Surgery 58, 530 (1965)
146. HILGARD, P.: Experimental hypercalcemia and whole blood clotting. J. Clin. Path. 26, 616 (1973)

147. HILGARD, P., HOHAGE, R., SCHMITT, W., MINNE, H. und ZIEGLER, R.: Microangiopathic haemolytic anaemia associated with hypercalcaemia in an experimental rat tumour. Brit. J. Haematol. 24, 245 (1973)
148. HILGARD, P., SCHMITT, W., MINNE, H. und ZIEGLER, R.: Acute Hypercalcaemia due to a Walker carcinosarcoma 256 in the rat. Hormon und Stoffwechselforsch. 2, 253 (1970)
149. HOAR, C.S. und GORLIN, R.: Hyperparathyroidism and acute pancreatitis. New. Engl. J. Med. 258, 1052 (1958)
150. HOKIN, L.E.: Effects of calcium omission on acetylcholine-stimulated amylase secretion and phospholipid synthesis in pigeon pancreas slices. Biochem. Biophys. Acta 115, 219 (1966)
151. HOLTERMULLER, K.H., MALAGELADA, J.R., MCCALL, J.T. und GO, V.V.W.: Pancreatic, gallbladder and gastric responses to intraduodenal calcium perfusion. Gastroenterology 70, 693 (1976)
152. HOMER, G.M., ZIPF, R.E., HIEBER, Th.E. und KATCHMAN, B.: The trypsininhibitor capacity of serum in normal and diseased states. Am. J. Clin. Path. 34, 99 (1960)
153. HORN, H.D., CLASSEN, M. und HETTLER, M.: Ausgedehnte Calcinosis des Pankreas bei einem Kranken mit Hypo-Hyperparathyreoidismus. Ver. Dtsch. Ges. Inn. Med. 70, 890 (1964)
154. HORN, H.D., GOEBELL, H. und BODE, Ch.: Primärer Hyperparathyreoidismus und excretorische Pankreasfunktion. II. Quantitative Elektrolytausscheidung im Sekretin-Pankreozymentest. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 1098 (1967)
155. HOTZ, J., MINNE, H. und ZIEGLER, R.: Der Einfluß der akuten Hyper- und Hypocalcämie auf die basale und stimulierte Pankreassekretion des Menschen. Verdauungs- und Stoffwechselkrankh., Stuttgart, Abstract. Nr. 41 (1971)
156. HOWARD, J.D., FOLLIS, R.H., YENDT, E.R. und CONNOR, T.B.: Hyperparathyroidism: Case report illustrating spontaneous remission due to necrosis of adenoma and study of incidence of necrosis in parathyroid adenomas. J. Clin. Endocrinol. 13, 997 (1953)

157. HOWARD, I.M. und JORDAN, G.L.: Surgical diseases of the pancreas. Philadelphia, Lippincott 1960
158. HRUSKA, K., KOPELMAN, R., RUTHERFORD, W.E., KLAHR, S. und SLATOPOLSKY, E.: Metabolism of immunoreactive parathyroid hormone in the dog. The role of the kidney and effect of chronic renal disease. J. Clin. Invest 56, 39 (1975)
159. HUEPER, W.: Metastatic calcifications in the organs of the dog after injection of parathyroid extract. Arch. Path. 3, 14 (1927)
160. IRNELL, L., WERNER, I. und GRIMELIUS, L.: Soft tissue calcification in hyperparathyroidism. Acta Med. Scand. 187, 145 (1970)
161. IRVIN, G.L. COHN, M.S., MOEBUS, R. und MINTZ, D.H.: Primary hyperparathyroidism. Arch. Surg. 105, 738 (1972)
162. JACKSON, Ch.E.: Hereditary hyperparathyroidism associated with recurrent pancreatitis. Ann. Int. Med. 49, 829 (1958)
163. JACKSON, Ch.E. und BOONSTRA, C.E.: The relationship of hereditary hyperparathyroidism to endocrine adenomatosis. Am. J. Med. 43, 727 (1967)
164. JAFFE, H.L., BODANSKY, A. und BLAIR, J.E.: Experimental fibrous osteodystrophy in hyperparathyroid dogs. J. Exp. Med. 52, 669 (1930)
165. JAWAWHEER, S.: Primary hyperparathyroidism. Acute urinary infection and pancreatitis. Brit. Med. J. 450, 5238 (1963)
166. JOHANSSON, H., THOREN, L. und WERNER, I.: Pernicious hyperparathyroidism. Acta Chir. Scand. 139, 37 (1973)
167. JOHNSON, W.C. und NABSETH, D.C.: Pancreatitis in renal transplantation. Ann. Surg. 171, 309 (1970)
168. JOHNSTON, R.E., KREINDLER, Th. und JOHNSTON, R.E.: Hyperparathyroidism during pregnancy. Obstet. Gynec. 40, 580 (1972)
169. JORDAN, G.L., CURD, G.W., GYORKY, F. und De BAKEY, M.E.: Carcinoma of the parathyroid. Arch. Surg. 76, 87 und 598 (1958)
170. JOWSEY, J.: Bone in parathyroid disorders in man. In: TALMAGE, R.V. und BELLANGER, L.F. Hrsg. Parathyroid hormone and calcitonin. Excerpta Medica Foundation 1961

171. KALOWSKI, St., HOWES, E.L., MARGARETTEN, W., und
McKAY, D.:Effect of intravascular clotting on the ac-
tivation of the complement system. *Am.J. Path.* 78,
525 (1975)
172. KANNO, T.: Calcium dependent amylase release and electro-
physiological measurement in cells of the pancreas.
J. Physiol. (Lond.) 226, 353(1972)
173. KAPLAN, E.L., PESKIN, G.W. und JAFFE, B.M.: The effect of
acute metabolic acid base changes on secretion of gastrin
and parathyroid hormone. *Surgery* 72, 53 (1972)
174. KAY, J. und KASSEL, B.: Autoactivation of trypsinogen.
Fed. Proc. 30, Abstr.144, (1973)
175. KEATING, F.R.: Diagnosis of primary hyperparathyroidism:
Clinical and laboratory aspect. *J. Am. Med. Ass.* 178,
547 (1961)
176. KELLY, T.R.: Relationship of hyperparathyroidism to pan-
creatitis. *Arch. Surg.* 97, 267 (1968)
177. KELLY, T.R.: Hyperparathyroid crisis associated with pan-
creatitis. *Ann. Surg.* 168, 917 (1968)
178. KESTNER, O.: Experimentelles zur Fettgewebsnekrose. *Virch.*
Arch. 246, 305 (1923)
179. KLAEVEEMAN, H.L., CONLON, T.P. und GARDNER, J.D.: Effects
of gastrointestinal hormones on adenylate cyclase acti-
vity in pancreatic exocrine cells. In: *Gastrointestinal*
Hormones. THOMPSON, J.C. Hrsg. 1975
180. KLEPPEL, N.H., MORTON, H. und LeVEEN, H.H.: Hypercalcemic
crisis and pancreatitis in primary hyperparathyroidism.
J. Am. Med. Ass. 192, 916 (1965)
181. KNODELL, R.G., TOSKES, P.P., REBER, H.A. und BROOKS, J. P.:
Significance of cyclic AMP in the regulation of exocrine
pancreas secretion. *Experientia* 26, 517 (1970)
182. KOHN, A.: Die Epithelkörperchen. *Ergebn. Anat. Entwicklungs-*
gesch. 9, (1899)
183. KOLB, W.P., HAXBY, A., ARROYAVE, C.M. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.
The membrane attack mechanism of complement. Reversible
interactions of the five native components in free so-
lution. *J. Exp. Med.* 138, 428 (1973)
184. KOLB, W.P. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.:The membrane attack me-
chanism of complement. Verification of a stable C5-9 com-
plex in free solution. *J.Exp. Med.* 138, 438 (1973)

185. KULKA, R.G. und STERNLICHT, E.: Enzyme secretion in mouse pancreas mediated by adenosine-3'5'-cyclic phosphate and inhibited by adenosine-3'-phosphate. Proc. Natl. Acad. Sci. 61, 1123(1968)
186. KURLANDER, D.J., PASKIN, H.F. und KIRSHNER, J.B.: Coexistence of pancreatitis and hyperparathyroidism. Use of the secretin test in evaluation of pancreatic function before and after excision of a parathyroid adenoma. Ann. Intern. Med. 58, 1013 (1963)
187. LISCHER, C.E.: Diskussionsbemerkung in : KUTNER, F.R. und MORTON, J.H.: Parathyroid crisis. Arch. Surg. 91, 71 (1965)
188. LACHER, M.J., GOLDBERG, J.A. THOMAS, D.F. und CALVY, G.L.: Hyperparathyroidism and pancreatitis. Report of a case. New Engl. J. Med. 261, 239 (1959)
189. LAMOTTE-BARILLON, S., BERNIER, J.J., TRICOIRE, J. und LABROUSSE C.L.: Grande ostéomalacie et pancréatite calcifiante. Presse Méd. 72, 3441 (1964)
190. LANKISCH, P.G., RAHLF, G., SCHMIDT, H. und CREUTZFELDT, W.: Pankreatitis bei Virushepatitis und Coma Hepaticum. Z. Gastroenterologie 3, 407 (1975)
191. LEE, C.M., McELHINNEY, W.T. und GALL, W.A. : Unusual manifestations of parathyroid adenoma. Arch. Surg. 71, 475 (1955)
192. LEESON, P. und FOURMAN, P.: Acute pancreatitis from Vitamin D poisoning in a patient with parathyroid deficiency. Lancet I , 1185(1966)
193. LeJEUNE, E., LAMBERT, R., QUIREAU, P., PHELIP, E., DALY, J.P. und Quelin, P.: Pancréatite révélatrice d'une hyperparathyroïdie. J. Med. Lyon 763, (1972)
194. LEMON, M.J.C. und BHOOLA, K.D.: Excitation-secretion coupling in exocrine glands. Properties of cyclic AMP phosphodiesterase and adenylate cyclase from the submaxillary gland and pancreas. Biochem. Biophys. Acta 385, 101 (1975)
195. LIEHR, H. und GRÜN, M.: Endotoxine und RES-Funktion in der Pathogenese von Lebererkrankungen. Internist 17, 122 (1976)

196. LIEHR, H., GRÜN, M. und BRUNSWIG, D.: Endotoxinaemia in acute hepatic failure. *Acta Hepato-Gastroenterol.* 23, 235 (1976)
197. LIEHR, H., GRÜN, M., BRUNSWIG, D. und SAUTTER, Th.: Endotoxinämie bei Leberzirrhose. *Z. Gastroenterologie* 14, (1976)
198. LOUW, J.H. und JAFFE, S.M.: Hyperparathyroidism. *South African Med. J.* 48, 343 (1974)
199. LUDWIG, G.D. und CHAYKIN, L.B.: Pancreatitis associated with primary hyperparathyroidism. *Med. Clin. North. America (Philadelphia)* 50, 1403 (1966)
200. MacLEOD, W.A. und HOLLOWAY, C.K.: Hyperparathyroid crisis. A collective review. *Ann. Surg.* 166, 1012 (1967)
201. MALAGELADA, J.R., HOLTERMULLER, K.H., SIZEMORE, G.W. und GO, V.V.W.: The influence of hypercalcemia on basal and cholecystokinin-stimulated pancreatic, gallbladder, and gastric function in man. *Gastroenterology* 71, 405 (1976)
202. MANDL, F.: Therapeutischer Versuch bei einem Falle von ostitis fibrosa generalisata mittels Extirpation eines Epithelkörperchen. *Zentralbl. Chirurgie* 53, 260 (1926)
203. MALETTE, L.E.: Hyperparathyroidism: Recent studies, general clinical findings. *Ann. Intern. Med.* 79, 566 (1973)
204. MALLET-GUY, P.: Treatment of chronic pancreatitis. *Am. J. Surg.* 109, 756 (1965)
205. MALLET-GUY, P., BOSSER, C., MICHOUPLIER, J., FEROLDI, J. und Jaquement, P.: Les dépôts calcaires dans les pancréatites. Signification nosologique. Analyse par le de leur images radiologiques. *Lyon Chir.* 58, 5 (1962)
206. MALLET-GUY, P., LEJEUNE, E., FEROLDI, J. und MICHOUPLIER, J.: Une nouvelle observation de l'hyperparathyroïdie à forme pancréatique. *Rev. Rhum.* 31, 210 (1964)
207. MALLET-GUY, P., PAPP, M., SWITALSKA, Ch., UNGVARY, G. und VARGA, B.: Les modifications précoces du débit sanguin dans les pancréatites aiguës expérimentales. *Lyon. Chir.* 67, 23 (1971)
208. MAROIS, C., MORISSET, J. und DUNNIGAN, J.: Presence and stimulation of adenylyclase in pancreas homogenate. *Rev. Can. Biol.* 31, 253 (1972)

- 209. MARTIN, L. und CANSECO, J.D.: Pancreatic calculosis. J. Am. Med. Ass. 135, 1055 (1947)
- 210. MARTIN, T.J., MELLICK, R.A., de LUISE, M.: The effect of nephrectomy on metabolism of labelled parathyroid hormone. Clin. Sci. (Oxf.) 37, 137 (1969)
- 211. MATTHEWS, E.K., und PETERSEN, O.H.: Pancreatic acinar cells, Ionic dependence of the membrane potential and acetylcholine induced depolarization. J. Physiol. 234, 689 (1973)
- 212. MATTHEWS, E.K., PETERSEN, O.H. und WILLIAMS, J.A.: Pancreatic acinar cells. Acetylcholine induced membrane depolarization, calcium efflux and amylase release. J. Physiol. 234, 689 (1973)
- 213. MCCALLUM, W.G. und VÖGTLIN, C.: On the relation of the parathyroid to calcium metabolism and nature of tetany. Bull. John Hopk. Hosp. 19, 91 (1908)
- 214. MCCUTCHEON, A.D.: A fresh approach to the pathogenesis of pancreatitis. Gut 9, 296 (1968)
- 215. McGUIGAN, J.E. und TRUDEAU, W.L.: Immunochemical measurement of elevated levels of gastrin in the serum of patients with pancreatic tumours of the Zollinger-Ellison variety. New Engl. J. Med 278 1308 1968
- 216. McJUNKIN, F.A., TWEEDY, W.R. und BREUHAUS, H.C.: The parathyroid hormone: its regulatory action on the parathyroid glands and the toxic effects on the tissues of the rat. Arch. Path. 14, 649 (1932)
- 217. McKAY, D.G.: Disseminated intravascular coagulation. New York, Hoeber 1964, p.127
- 218. McMAHON, A.: Parathyroidism. Tr. Am.Soc. 34, 176 (1934)
- 219. McPHERSON, R.C. und RACE, W.G.: Calcium excretion by the pancreas in hypercalcemia. Surg. Forum 12,372 (1961)
- 220. MELLGREN, J.: Ein Fall von Hyperparathyreoidismus mit multiplen Thrombosen. Acta Soc. Med. Upsal. 42, 35 (1936)
- 221. MELLGREN, J.: Acute fatal hyperparathyroidism. Acta Path. Microbiol. Scand. 29, 693 (1943)
- 222. MELTZER, L. E., PALMON, F.P., PAIK, J.K. und CUSTER, R.P.: Acute pancreatitis secondary to hypercalcemia of multiple myeloma. Ann. Intern. Med. 57, 1008 (1962)

223. MENDELOFF, A.J.: Persönliche Mitteilung in: MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 266, 265 (1962)
224. MENDELOFF, A.J.: Panel discussion: Physiology and diseases of the pancreas. Am. J. Dig. Dis. 6, 470 (1961)
225. MILLER, E.M.: Hypercalcemic crisis in hyperparathyroidism. J. Med. Soc. New Jersey 69, 131 (1972)
226. MINDER, W.H.: Besondere Befunde bei der Parathyreotoxikose. Schweiz. Med. Wschr. 22, 667 (1957)
227. MINTZ, D.H., CANARY, J.J., CARREON, G. und KYLE, L.H. : Hyperuricemia in hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 265, 112 (1961)
228. MIXTER, Ch.G., HINTON, J.W. und PFEFFER, R.B.: Pancreatitis in association with hyperparathyroidism. New. York State J. Med. 58, 3470 (1958)
229. MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 66, 265 (1962)
230. MORELLE, J.: Hyperparathyroidie a forme digestive. J.Chir. Ann. Soc. Belge de Chir. 33/34, 178 (1934)
231. MORISSET, J.A. und WEBSTER, P.D.: In vitro and in vivo effects of pancreozymin, urecholine and cyclic AMP on rat pancreas. Amer. Physiol 230, 202 (1971)
232. MORRISON, D.C. und COCHRANE, Ch.: Direct evidence for Hageman factor (factor XII) activation by bacterial lipopolysaccharides (endotoxins). J.Exp. Med. 140, 797 (1974)
233. MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Chemistry and reaction mechanism of complement. Acta Immunol. 8, 1 (1968)
234. NAGY, Z., PAPP, M. und BALLINT, A.: Vascular injury associated with acute pancreatitis induced by oil or Na-deoxycholate. Acta Morph. Hung. 19, 175 (1971)
235. NAKAMURA, K., SARLES, H. und PAYAN, H.: Three dimensional reconstruction of the pancreatic ducts in chronic pancreatitis. Gastroenterology 62, 942 (1972)
236. NEURATH, H., GERTLER, A. und WALSH, V.A.: Toward mechanism of zymogen activation. Ninth Internat. Congr. of Biochemistry Stockholm 1973, Section 2, Symposium lectures 2 Sa 1

237. OFSTAD, E.: Formation and destruction of plasma kinins during acute hemorrhagic pancreatitis in dogs. Scand. J. Gastroent. Suppl. 5 , 1: 44 (1970)
238. OFSTAD, E., AMUNDSEN, E. und HAGEN, P.O.: Experimental acute pancreatitis in dogs. Histamine release induced by pancreatic exsudate. Scand. J. Gastroent. 4, 75 (1969)
239. OLDHAM, S.B., FISCHER, J.A., SHEN, L.H. und ARNAUD, C.D. Isolation and properties of a calcium-binding protein from porcine parathyroid glands. Biochemistry 13, 4790 (1974)
240. OPIE, E.L.: The etiology of acute hemorrhagic pancreatitis, John. Hopk. Hosp. Bull. 12, 121 (1901)
241. ORIMO, H. , FUGITA, T., MORII, H. und NAKAO, K.: Inactivation in vitro of parathyroid hormone activity by kidney slices. Endocrinology 76, 255 (1965)
242. ORY, E.M., HISEY, D.P. und REDMOND, D.E.: Acute pancreatitis, hyperuricemia and hypertension secondary to parathyroid adenoma. Southern Med. J. 63, 194 (1970)
243. OSLER, L.: Die Erkrankungen des Pankreas. In: NOTHNAGEL, H. Hrsg. Spezielle Pathologie und Therapie. Vienna 1898 A. Hölder 18, Band 2 p 163
244. OSTROW, J.W., BLANSHARD, G. und GRAY, S.J.: Peptic ulcer in primary hyperparathyroidism. Am. J. Med. 769 (1960)
245. OWENS, J.L. und HOWARD, J.M.: In: CREUTZFELDT, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus und Calciphylaxie. Z. Gastroenterologie 8, 386 (1965)
246. PAGE, F.: Diagnostic problems: Case of malignant melanoma, steatorrhoea, paget's disease and hyperparathyreoidism. Arch. Middlesex Hosp. 4, 215 (1954)
247. PALMIERI, G.M.A., WORDQUIST, R.E. und OMENN, G.S.: Immunohistochemical localization of parathyroid hormone in cancer tissue from patients with ectopic hyperparathyroidism. J. Clin. Invest. 53, 1726 (1974)
248. PALOYAN, E., PALOYAN, D. und HARPER, P.B.: The role of glucagon hypersecretion in the relationship of pancreatitis and hyperparathyroidism. Surgery 62, 167 (1967)
249. PARBHOO, S.P., WELCH, J. und SHERLOCK, S.: Acute pancreatitis in patients with fulminant hepatic failure. Gut 14, 428 (1973)

- 250. PARFITT, A.M.: The action of parathyroid hormone on bone. Relation to bone remodeling and turnover, calcium homeostasis and metabolic bone disease. *Metabolism* 25, 809 (1976)
- 251. PAYNE, R.L. und FITCHETT, C.W.: Hyperparathyreotische Krise. *Ann. Surg.* 161, 737 (1965)
- 252. PENN, J., DURST, A.L., MACHADO, M., PUTMAN, Ch.W., GROOTH, C.G. und STARZL, Th.E. : Acute pancreatitis and hyperamylasemia in renal homograft recipients. *Arch. Surg.* 105, 167 (1972)
- 253. PINGLETON, W.W., COALSON, J.J. und GUENTER, C.A.: Significance of leukocytes in endotoxic shock. *Exp. Molec. Path* 22, 183, (1975)
- 254. PLOUGH, I.C. und KYLE, L.H.: Pancreatic insufficiency and hyperparathyroidism. *Ann. Intern. Med.* 47, 590 (1957)
- 255. POPPER, H. L.: Enzyme studies in edema of the pancreas and acute pancreatitis. *Surgery* 7, 566 (1940)
- 256. POPPER, H.L. und NECHELES, H.: Edema of the pancreas. *Surg. Gynec. Obstet.* 74, 123 (1943)
- 257. POPPER, H.L., NECHELES, H. und RUSSEL, K.C.: Transaction of pancreatic edema into pancreatic necrosis. *Surg. Gynec. Obstet.* 87, 79 (1948)
- 258. POSKITT, T.R., FORTWENGLER, H.P. und LUNSKIS, B.J.: Activation of the alternate complement pathway by autologous red blood cell stroma. *J. Exp. Med.* 138, 715 (1973)
- 259. POTJAN, K.: Clinical features of acute pancreatitis in hyperparathyroidism. *Germ. Med. Monthly* 11, 278 (1966)
- 260. POTTS, J.T., TREGGAR, G.W., KEUTMANN, H.T., NIALL, H.D., SAVER, R., DEFTOS, L.J., DAWSON, B.F., HOGAN, M.L., und AURBACH, G.D.: Synthesis of a biologically active N-terminal tetratriacontapeptide of parathyroid hormone. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 68, 63 (1971)
- 261. PPEVOT, H.: Die chronisch rezidivierende Pankreatitis als Leitsymptom des primären Hyperparathyreoidismus. *Med. Welt* , Nr 18, 1010 (1966)
- 262. PRINGLE, A. und SMITH, E.K.: Renal vein thrombosis in acute hyperparathyroidism. *Brit. Med. J.* 2, 675 (1964)

263. RECAN, L. und HARTROFT, W.S.: Primary hyperparathyroidism, pancreatitis and peptic ulcer: Clinico-pathologic conference of Barnes hospital. Am.J. Med. 23, 963 (1957)
264. REEDER, D.D., JACKSON, B.M., BAN, J., GLENDINNEN, B.G., DAVIDSON, W.D. und THOMPSON, J.C.: Influence of hypercalcemia on gastric secretion and serum gastrin concentrations in man. Ann. Surg. 172, 540 (1970)
265. RICHARDSON, J.E.: Early renal symptoms of parathyroid tumours. Ann. Roy. Coll. Surgeons 13, 100 (1953)
266. RICHTERICH, R.: Die Physiologie der Pankreassekretion. In: HENNING, N., HEINKEL, K. und SCHÖN, H.: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie des exocrinen Pankreas. Stuttgart, Schattauer 1964 p.63
267. RIDDERSTAP, A.S. und BONTING, S.L.: Cyclic AMP and enzyme secretion by the isolated rabbit pancreas. Pfügers. Arch. 313, 62 (1969)
268. RIENHOFF, W.F.: Surgical treatment of hyperparathyroidism. Ann. Surg. 131, 917 (1950)
269. RIENHOFF, W.F. persönliche Mitteilung in MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 266, 265 (1962)
270. RINDERKNECHT, H. und RENNER, I.G.: New evidence for the pathogenesis of pancreatitis. Gastroenterology 70, A 71 /929 (1976)
271. ROBBERECHT, P. und CHRISTOPHE, J.: Secretion of hydrolases by perfused fragments of rat pancreas: effect of calcium. Am. J. Physiol. 220, 911 (1971)
272. ROBBINS, J. und STETSON, C.A.: An effect of antigen antibody interaction on blood coagulation. J. Exp. Med. 109, 1 (1959)
273. ROBINSON, A.: Acute pancreatitis following translumbar aortography. Arch. Surg. 72, 290 (1956)
274. RÖTTGER, P.: In : HORN, H.D., GOEBELL, H. und BODE, Ch.: Primärer Hyperparathyreoidismus und excretorische Pankreasfunktion. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 73, 1101 (1967)
275. ROGERS, H.N., KEATING, F.R., MORLOCK, C.G. und BARKER, N.W.: Primary hypertrophy and hyperplasia of parathyroid glands associated with duodenal ulcer. Report of additional case with a special reference to metabolic, gastrointestinal-

- nal and vascular manifestation. Arch. Int. Med. 79, 307, (1947)
276. ROTH, S.I.: Pathology of the parathyroids in hyperparathyroidism. Arch. Path. 73, 495 (1962)
 277. ROTHER, K. HADDING, U. und TILL, G.: Komplement. Biologie und Pathologie. Steinkopff Darmstadt 1974
 278. RUBENS-DUVAL, A., VILLAUMEY, J. und SEGRESTAA, J.M.: Osteose parathyroïdienne de symptomatologie osseuse et biologique avec localisations viscérales prédominantes. Sem. Hop. Paris 36, 184 (1960)
 279. RUTTEN, W.J., De PONT, I.I.H.H. und BONTING, S.L.: Adenylcyclase in rat pancreas properties and stimulation by hormones. Biochem. Biophys. Acta 274, 201 (1972)
 280. SAHEBJAMI, H.: Primary parathyroid hyperplasia associated with acute hemorrhagic pancreatitis: report of a case and a brief review of literature. South. Med. J. 61, 262 (1968)
 281. SANDERS, E.K.: zit. nach HOWARD, I.M. und JORDAN, G.L.: Surgical diseases of the pancreas. Philadelphia Lippincott 1960 p 265
 282. SANDSTRÖM, I.: Am en ny körtel menniskan och atskilliga däggdjur. Upsala, Läkaref. Förh. 15, 441 (1880)
 283. SARLES, H.: Pancreatitis. Symposium Marseille April 1963 Basel, New York, Karger 1965
 284. SARLES, H. in: CREUTZFELD, W. und SCHMIDT, H.: Pankreatitis beim primären Hyperparathyreoidismus und Calciphylaxie. Z. Gastroenterologie 8, 386 (1965)
 285. SARLES, H.: Alcoholism and pancreatitis. Scand. J. Gastroent. 6, 193 (1971)
 286. SARLES, H., LEBREUIL, G., TASSO, F., FIGARELLA, C., CLEMENTE, F., DEVAUX, M.A., FAGONDE, B. und PAYAN, H.: A comparison of alcoholic pancreatitis in rat and man. Gut 12, 377 (1971)
 287. SARLES, H. und SAHEL, J.: Pancreatite chronique calcifiante alcool et pancreas. Nouv. Press. Med. 3, 817 (1974)
 288. SARLES, H., TISCORNIA, O., PALASCIANO, G., BRASCA, A., HAGE, G., DEVAUX, M.A. und GULLO, L.: Effects of chronic intragastric ethanol administration on canine exocrine pancreatic secretion. Scand. J. Gastroent. 8, 85 (1973)

289. SARLES, H., SARLES, J.C. und CAMATTE, R.: Etude statistique comparee de 100 cas de pancreatites calcifiantes et de 100 cas de pancreatites aiguës vérifiées chirurgicalement. Marseille Med. 102, 533 (1965)
290. SCHANTZ, A. und CASTLEMAN, B.: Parathyroid carcinoma. A study of 70 cases. Cancer 31, 1 (1973)
291. SCHARF, Y., BETTER, O., GELLEY, B., HEMLY, J., PELED, B. und BRANDSTAETTER, S.: Longstanding recurrent pancreatitis as manifested in parathyroid carcinoma. Am. J. Gastroenterol. 52, 111 (1969)
292. SCHMIDT, H.: Phospholipase a , a probable decisive factor in the pathogenesis of acute pancreatitis. Klin. Wschr. 45, 163 (1967)
293. SCHMIDT, H. und CREUTZFELDT, W.: Calciphylactic pancreatitis and pancreatitis in hyperparathyroidism. Clin. Orthop. Relat. Dis. 69, 135 (1970)
294. SCHMIDT, H. , CREUTZFELDT, W., WITTICH, H.A. und RÜTTGER, P. : Untersuchungen der exokrinen Pankreasfunktion bei primärem und sekundärem Hyperparathyreoidismus. 8. Internat. Kongr.f. Gastroent. Prag Juli 1968
295. SCHÖN, H. und HENNING, N.: In vitro Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten tryptischen Pankreatitis. Med. Exp. 8, 83 (1963) Basel.
296. Schön, H. und HENNING, N.: Untersuchungen zur Pathogenese der sogenannten tryptischen Pankreatitis. Klin. Wschr. 41, 201 (1963)
297. SCHRAMM, M. und SELINGER, Z.: The functions of cyclic AMP and calcium as alternative second messengers in parotid gland and pancreas. J. Cycl. Nucl. Res. 1, 181 (1975)
298. SCHREIBER, R.D., MEDICUS, R.G., GOETZE, O. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Properdin and nephritic factor (dependent C3 convertase: requirement of native C3 for enzyme formation and the function of bound C3b as properdin receptor). J. Exp. Med. 142, 760 1975
299. SCHULZ, J., MILUTONOVIC, S., KONDO, S. und SACHS, G.: Secretion coupling in the exocrine pancreas. Fed. Proc. 34, 610 Abs. (1975)
300. SEARLY, H.: Clinico-pathologic conference: Primary hyperparathyroidism, pancreatitis and peptic ulcer. Am. J. Med. 23, 953 (1957)

301. SEELIG, H.P., ROHNACHER, R. und SEELIG, R.: Tissue lesions induced by antibody independent complement activation. Progr. in Allerg. (im Druck)
302. SEELIG, H.P. und SEELIG, R.: Complement in immunohistology. In : OPFERKUCH, W. Hrsg.: Clinical aspects of the complement system. Symposium Schloß Hugenpoet 1976 (im Druck).
303. SEELIG, H.P. und SEELIG, R.: Membranoproliferative Glomerulonephritis- immunologische und pathogenetische Aspekte. Dtsch. Med. Wschr.(im Druck).
304. SEELIG, R.: Unveröffentlichte Ergebnisse.
305. SEELIG, R., EHEMANN, V., TSCHAHARGANE, C. und SEELIG, H.P.: The serum complement system- a mediator of acute pancreatitis. Virch. Arch. A Path. Anat. und Histol. 365, 193 (1975)
306. SEELIG, R. und SEELIG, H.P.: The possible role of serum complement system in the formal pathogenesis of acute pancreatitis. I. Immunopathogenic pancreatitis- local Schwartzman-Sanarelli -phenomenon- endotoxin induced pancreatitis. Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 263 (1975a)
307. SEELIG, R. und SEELIG, H.P.: The possible role of serum complement system in the formal pathogenesis of acute pancreatitis.II. Cobra venom factor pancreatitis- sodium -taurocholate and deoxycholate pancreatitis. Acta Hepato-Gastroenterol. 22, 335 (1975)
308. SEELIG, R. und SEELIG, H.P.: Complement mediated acinar cell necroses in pancreatitis induced by basement membrane antibodies. Virch. Arch. A Path. Anat. und Histol. 371, 69 (1976)
309. SEELIG, R., SEELIG, H.P. und ROHNACHER, R.: Akute Pankreatitis nach intrapankreatischer Komplementaktivierung bei der Ratte. Z. Gastroenterol. 14, 654 (1976)
310. SEIFERT, G.: Die Calciphylaxie als pathogenetischer Faktor. Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 71, 511 (1965)
311. SEIFERT, G., SCHÄFER, H.J. und SCHULZ, A.: Die Bedeutung des intracellulären Calciumtransportes für die Zellfunktion. Dtsch. Med. Wschr. 100, 1854 (1975)
312. SELLE, J., ALTEMEIER, W.A. FULLEN, W.D. und GOLDSMITH, R.E.: Cholelithiasis in hyperparathyroidism. Arch. Surg. 105 369 (1972)

313. SELYE, H.: Calciphylaxis. The University of Chicago Press Chicago, Illinois 1962
314. SELYE, H., GABBIANI, G., und STREBEL, R.: Sensitization to calcyphylaxy by endogenous parathyroid hormone. Endocrinology, 71, 554 (1962)
315. SELZMAN, H.H. und FECHNER, R.E.: Oxyphil adenoma and primary hyperparathyroidism: Clinical and ultrastructural observations. Z. Am. Med. Ass. 99, 359 (1967)
316. SHERWOOD, L.M., HERRMANN, I. und BASSETT, C.A.: Parathyroid hormone secretion in vitro: Regulation by calcium and magnesium ions. Nature (Lond.) 225, 1056 (1970)
317. SLATOPOLSKY, E., CAGLAR, S., PENNELL, J.I. und TAGGART, D.D. On the pathogenesis of hyperparathyroidism in chronic experimental renal insufficiency in the dog. J. Clin. Invest. 50, 492 (1971)
318. SMALLWOOD, R.A.: Effect of intravenous calcium administration on gastric secretion of acid and pepsin in man. Gut 8, 592 (1967)
319. SMITH, F.B. und COOKE, R.T.: Acute fatal hyperparathyroidism. Lancet II, 650 (1940)
320. SMITH, K. und FABER, V.: The clinical picture of primary hyperparathyroidism as illustrated by 4 cases. Acta Endocrinol. 9 365 (1952)
321. SMITH, P.M., MORGANS, M.E., CLARK, C.G., LENNARD-JONES, J.E., GUNNLAUGSSON, O. und JONASSON, T.A.: Lipodystrophy, pancreatitis and eosinophilia. Gut, 16, 230 (1975)
322. SOYANNWO, M.A.: A case of acute hyperparathyroidism, with thyreotoxicosis and pancreatitis presenting as hyperemesis gravidarum. Postgrad. Med. J. 44, 861 (1968)
323. SRICHAIKUL, T., PUWASATIEN, P., PUWASATIEN, P., KARNJANA-JETANEE, J. und BOKISCH, V.A.: Complement changes and disseminated intravascular coagulation in plasmodium falciparum malaria. Lancet I, 770 (1975)
324. STEER, M.L., ATLAS, D. und LEVITZKI, A.: Interrelations between beta-adrenergic receptors, adenylyl cyclase and calcium. New. Engl. J. Med. p.409(1975)
325. STEPHENSON, H.U.: Malignant tumours of parathyroid glands: Review of literature with report of case. Arch. Surg. 60, 247 (1950)

326. STEYN, J.H., DUNCAN, T. und LOGIE, N.J.: The association of pancreatitis with hyperparathyroidism. Brit. J. Surg. 53, 778 (1966)
327. ST. GOAR, W.T.: Gastrointestinal symptoms as a clue to the diagnosis of primary hyperparathyroidism. A review of 45 cases. Ann. Intern. Med. 46, 102 (1957)
328. STIEL, M.C. und PIPER, D.W.: Pancreatitis associated with hyperparathyroidism. Am. J. Dig. Dis. 7, 850 (1962)
329. STINSON, J.C., BAGGENSTOSS, A.H. und MORLOCK, C.G. : Pancreatic lesions associated with cirrhosis of the liver. Am. J. Clin. Path. 22, 117 (1952)
330. THAL, A.P., KOBOLD, E.E. und HOLLENBERG, M.J.: The release of vasoactive substances in acute pancreatitis. Am. J. Surg. 105, 708 (1963)
331. TALMAGE, R.V., und MUNSON, P.L.: Calcium, parathyroid hormone and the calcitonins. International Congress Series N.243 Amsterdam, Excerpta Medica Foundation 1972
332. THOMAR, R.H. und KOLCHINS, D.: Complement and coagulation, Serum beta 1c, beta 1a in disseminated intravascular coagulation. Thromb. Diath. Häorrh. 27, 389 (1972)
333. TILL, G., PAPKE-HESSE, C., ROTHER, U., LENHARD, V. und GEMSA, D.: Effect of X-ray contrast media on serum complement. In: OPFERKUCH, W. Hrsg.: Clinical aspects of the complement system. Symposium Schloß Hugenpoet 1976 (im Druck)
334. TILNEY, N.L., COLLINS, J.J. und WILSON, R.E.: Hemorrhagic pancreatitis . A fatal complication of renal transplantation. New. Engl. J. Med. 274, 1051 (1966)
335. TISCORNIA, O., GULLO, L., SARLES, H.: Inhibition of canine exocrine pancreas secretion by intravenous ethanol. Digestion 9, 231 (1973) '
336. TISCORNIA, O., HAGE, G., PALASCIANO, G., BRASKA, A., DEVAUX, M.A. und SARLES, H. : The effect of pentolinium and vagotomy on the inhibition of canine exocrine pancreatic secretion by intravenous ethanol. Biomedicine 18, 159 (1973)
337. TOMPKINS, R.K. und KUCHENBECKER, S.L.: Relationship of cyclic AMP to secretin stimulation of the pancreas. J.Surg. Res. 14, 172 (1973)

338. TRAUTSCHOLD, I., WERLE, E., HAENDLE, H. und SEBENING, H.: Neuere experimentelle Ergebnisse über Proteaseninhibitoren. In: HENNING, N., HEINKEL, K. und SCHÖN, H.: Pathogenese, Diagnostik, Klinik und Therapie der Erkrankungen des exocrinen Pankreas, Stuttgart Schattauer 1964 p.289
339. TRUDEAU, W.L. und MCGUIGAN, J. E.: Effects of calcium levels on serum gastrin levels in the Zollinger-Ellison syndrome. New. Engl. J. Med. 281, 862 (1969)
340. TURBEY, W.J. und PASSARO, E.: Hyperparathyroidism in the Zollinger-Ellison syndrome. Arch. Surg. 105, 62 (1972)
341. TURCHIE, J.J., FLANDREAU, R.H., FORTE, A.L., FRENCH, G.N. und LUDWIG, G.D.: Hyperparathyroidism and pancreatitis. J. Am. Med. Ass. 180, 799 (1962)
342. URIZAR, R.E., SHERER, G., TARTAGLIA, A., PICKERING, R.J., und DODDS, W.J.: Disseminated intravascular coagulation induced by liquid in the rat. I. Correlation of hematologic and complement abnormalities with renal lesions studied by light, fluorescence and electron microscope. Lab. Invest. 32, 270 1975
343. VALENZUELA, J.E., WALSH, J.H. und ISENBERG, J.J.: Gastrin stimulates pancreatic enzyme secretion in man. Gastroenterology 70, A 88/946 (1976)
344. VASSALE, G. und GENERALI, F.: Fonction parathyroïdienne et fonction thyroïdienne. Arch. Clin. Biol. 33, 154 (1900)
345. VERINE, H.J., TISCORNIA, O., PASTOR, J., PAULI, A.M., und DURBEC, J.P.: Effects of acute hypercalcemia on pancreatic juice secretion. Gastroenterology 70, A 106/964 (1976)
346. VOEGTLIN, R., HESSEL, F. und MUNSCH, K.J.: Strasbourg. Med. 14, 723 (1963)
347. VOGT, G., DIEMINGER, L., LYNEN, R., SCHMIDT, G.: Formation and composition of the complex with cobra venom factor that cleaves the third component of complement. Hoppe Seylers Z. Physiol. Chem. 355, 171 (1974)
348. VOGT, G., SCHMIDT, G., DIEMINGER, L. und LYNEN, K.: Formation and composition of the C3 activating enzyme complex of properdin system. Sequential assembly of its components on solid phase trypsin agarose. Z. Immun. Forsch. 149, 440 (1975)

349. WALKER, B.E. und DIDDLE, A.W.: Acute pancreatitis in gynecologic and obstetric practice. Am. J. Obstet. Gynec. 105, 206 (1969)
350. WAIFE, S.O.: Parathyrotoxicosis; the syndrome of acute hyperparathyroidism. Am. J. Med. Sci. 218, 624 (1949)
351. WANKE, M.: Experimentelle Pankreatitis. Proteolytische, lipolytische und biliäre Form. Zwangl. Abh. Norm. und Path. Anat. Heft 19, Thieme 1968 Stuttgart
352. WARREN, K.W. persönliche Mitteilung in : MIXTER, Ch.G., KEYNES, W.M. und COPE, O.: Further experience with pancreatitis as a diagnostic clue to hyperparathyroidism. New. Engl. J. Med. 266, 265 (1962)
353. WARSHAW, A.L., HEIZER, W.O. und LASTER, L.: Pancreatic insufficiency as the presenting feature of hyperparathyroidism. Ann. Int. Med. 68, 161 (1968)
354. WARTER, J., SCHIRARDIN, H., IMBS, J.L. und MISSION, C.: Lithiase, pancreatique et hyperparathyroidie. Presse Med. 73, 1399 (1965)
355. WEINBERGER, A., SPERLING, O. und DeVRIES, A.: Calcium and inorganic phosphate in saliva of patients with primary hyperparathyroidism. Clin. Chim. Acta 50, 5 (1974)
356. WHITFIELD, J.F., MacMANUS, J.P. YODALE, T. und FRANKS, D.J.: The role of calcium and cyclic AMP in the stimulatory action of parathyroid hormone on thymic lymphocyte proliferation. J. Cell Physiol. 78, 355 1971
357. WILLIAMS, J.A. und LEE, M.: Pancreatic acinar cells: use of a Ca^{++} ionophore to separate enzyme release from the earlier steps in stimulus-secretion coupling. Biochem. Biophys. Res. Commun. 60, 542 (1974)
358. WITZEL, L.: Akute Pankreatitis nach translumbaler Aortographie. Med. Klinik 65, 661 (1970)
359. WOODS, J.E., ANDERSON, C.F. und FROHNERT, P.P.: Pancreatitis in renal allografted patients. Mayo Clin. Proc. 47, 193 (1972)
360. ZIEGLER, R., MINNE, H., HOTZ, J., NEUMANN, K. und GOEBELL, H.: Inhibitory influences upon the exocrine pancreatic function in the rat. Europ. J. Clin. Invest. 3, 278 (1973)

- 361. ZIMMERMAN, T.S., ARROYAVE, Ch. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.:
A blood coagulation abnormality in rabbits deficient
in the sixth component of complement(C6) and its cor-
rection with purified C6 . J. Exp. Med. 134, 1591 (1971)
- 362. ZIMMERMAN, T.S. und MÜLLER-EBERHARD, H.J.: Blood coagula-
tion initiation by a complement associated pathway.
J.Exp. Med. 134, 1601 (1971)
- 363. ZOEPFFEL,H.: Das akute Pankreasödem, eine Vorstufe der
akuten Pankreasnekrose. Dtsch. Z. Chir. 175,301(1922)
- 364. ZULL, J.E. und REPKE, D.W.: The tissue localization of
titriated parathyroid hormone in thyroparathyroidecto-
mized rats. J. Biol. Chem. 247, 2159 (1972)

9. Anhang

Tabellarische Aufstellung der pathologisch-anatomischen
und klinischen Daten bei 135 Fällen von Pankreatitis
bei Hyperparathyreoidismus

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
1	Andersson et al. 1967 58 Jahre männl. Ca ⁺⁺ : 6,8 mval/l	akute Pankreatitis (lap.)	Adenom	Rö.: o.B. Fibulacyste	Nephrocal- cinose	Duodenal- ulcus	o.B.
		Bemerkungen: Diabetes mellitus, postoperative Besserung der Pankreatitis					
2	Arnold 1940 40 Jahre männl. Exitus Ca ⁺⁺ :	akute Pankreatitis mit Calcificatio- nen (autopt.)	Helle-Zellen Hyperplasie und Adenom	Rarificier- ung der Kalotte	Nephrocal- cinose	Calcific. Gastritis altus Ulcus	o.B.
		Bemerkungen: In zahlreichen Organen Kalkmetastasen, multiple Thromben					
3	Barnes et al. 1972 53 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ : 4,6 mval/l	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	Hauptzell- Adenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Bulbusde- formation	Rö.: o.B.
		Bemerkungen: normocalcämischer Hyperparathyreoidismus, postoperative Besserung					
4	Barnes et al. 1961 53 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ : 7,8 mval/l	akute Pankreatitis mit Calcificatio- nen, postoperativ (autopt.)	Carcinom und Adenom	genera- lisierte Osteolyse	Nephrocal- cinose		
		Bemerkungen: Leber- und Thyroideametastasen, Lungencalcinose					
5	Barnes et al. 1961 31 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ : 10,0 mval/l	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Carcinom metastasier- end	Osteolyse Cysten			
		Bemerkungen: polydipsie					
6	Battersby et al. 1969 54 Jahre männl. Ca ⁺⁺ : 7,5 mval/l	akute rekurren- de Pankreatitis mit Calcificationen (klinisch)	Hauptzelladenom und Helle- Zellen-Hyper- plasie	Phalangen- cysten, sub- periostale Resorption	Hämaturie Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
		Bemerkungen: postoperative Besserung der Pankreatitis					
7	Bell et al. 1950 63 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ :	akute Pankreatitis postoperativ	Hyperpara- thyreoidismus		Nephrocal- cinose		
		Bemerkungen:					
8	Bell et al. 1956 33 Jahre männl. Ca ⁺⁺ : 8,2 mval/l	akute Pankreatitis mit Calcificatio- nen (klinisch)	Hauptzell- adenom	Rö.: o.B.	Nephrolithi- asie	chron. Ulcus duo- deni	
		Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
9	Black 1954	akute Pankreatitis (autopt.)	Carcinom und Adenom	Ostitis fib cystica	Nephrocalcinose Pyelonephritis		Rö.: o.B.
	27 Jahre männl. Exitus	Hauptzelladenom 10 Jahre zuvor entfernt					
	Ca ⁺⁺ : 7,2 mval/l	Bemerkungen: papilläres Thyroidea-Isthmus-Carcinom ausgedehnte Kalkmetastasen in parenchymatösen Organen					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
10	Bogdonoff et al. 1956	akute Pankreatitis postoperativ (lap.)	Adenom	Rö.: o.B.	Nephrocalcinose - lithiasis	Rö.: o.B.	
	46 Jahre männl.	Bemerkungen: postoperative Besserung der Pankreatitis					
	Ca ⁺⁺ : 9,5 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
11	Born et al. 1964	akute Pankreatitis (klinisch)	Hauptzelladenom	diffuse Osteoporose	Rö.: o.B. Hypostenurie	Gastro-duodenitis	Cholelithiasis Choledocholithiasis
	60 Jahre weibl.	Begleit-pankreatitis					
	Ca ⁺⁺ : 5,8 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung der Pankreatitis					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
12	Bronsky et al. 1970	akute Pankreatitis (lap.)	Hauptzelladenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
	18 Jahre weibl.	Bemerkungen: Pankreatitis trat 6 Std. post partum auf, das Kind entwickelte eine reaktive Tetanie					
	Ca ⁺⁺ : 7,5 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
13	Brünner et al. 1973	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	zwei Adenome, follikulär	Cysten im caput femur	Nephrolithiasis	Duodenalulcus, Anastomosenulcus	Chole-chole- docholithiasis, Papillensteine
	47 Jahre männl.	Bemerkungen: als chronische Pankreatitis bezeichnet nach Entfernung einer Struma aberrata beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ : 7,3 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
14	Brünner et al. 1973	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	Adenom		Nephrolithiasis		Cholelithiasis
	37 Jahre weibl.	Bemerkungen: als chronische Pankreatitis bezeichnet postoperativ beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ : 7,5 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
15	Brünner et al. 1973	chronische Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Skelett-Veränderungen	Nephrocalcinose		Chole-chole- docholithiasis
	38 Jahre männl.	Bemerkungen:					
	Ca ⁺⁺ :						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
16	Brünner et al. 1973	akute Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: o.B. Sci.: o.B.	Nephrolithiasis	chron. Ulcus duodeni	Cholelithiasis
	40 Jahre weibl.	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ : obere Norm						

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
17	Burkholder 1965	Pankreatitis (autopt.)	Sekundäre Hyperplasie		maligne Nephrosklero- se		
	40 Jahre weibl. Exitus	Bemerkungen: Urämie					
	Ca ⁺⁺ :						
18	Canary 1960	calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	primäre Hyperplasie				
	männl.	Bemerkungen:					
	Ca ⁺⁺ :						
19	Canary 1960	calcifizierende Pankreatitis (autopt.)	Hyperpara- thyreoidis- mus				
	männl. Exitus	Bemerkungen: akute Niereninsuffizienz, hyperparathyreoiditische Krise,					
	Ca ⁺⁺ :	Urämie					
20	Carey et al. 1968	chronische Pankrea- titis (klinisch)	Adenom		Nephro- lithiasis Pyelo- nephritis		
	52 Jahre weibl.	Bemerkungen: familiärer Hyperparathyreoidismus, Pankreatitis seit 36. Lebens-					
	Ca ⁺⁺ : 6,2 mval/l	jahr, Aggravierung während Menstruation und Schwangerschaft, postoperative Besserung					
21	Cattell et al. 1953	akute Pankreatitis (lap.)	Adenom				
	63 Jahre weibl.	Bemerkungen:					
	Ca ⁺⁺ : 17,2 mval/l						
22	Coffey et al. 1959	akute rekurren- de Pankreatitis mit Calcification. (klinisch)	Hauptzell- adenom	Osteoporose		Teer- stühle	Rö.: o.B.
	37 Jahre männl.	Bemerkungen: Adenocarcinom der Thyroidea, atopische Dermatitis (ACTH-Behand-					
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	lung), Calcinose der Leber, Alkoholabusus					
23	Cook 1960	chronische Pankrea- titis mit Calcifi- cationen (klinisch)	Hyperpara- thyreoidismus				
	50 Jahre männl.	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ :						
24	Cook 1960	chronische Pankrea- titis mit Calcifi- cationen (klinisch)	Adenom	patholog. Frakturen			
	36 Jahre weibl.	Bemerkungen: milde chronische Pankreatitis 4 Jahre nach Parathyroidektomie					
	Ca ⁺⁺ :						

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
25	Cook 1960	chronische Pankreatitis mit Calcificationen, Cyste (lap.)	Adenom		Nephrolithiasis		
	50 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: postoperative Besserung					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
26	Cook 1960	akute Pankreatitis (autopt.)	Adenom				
	61 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
27	Cope et al. 1957	akute rekurrierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom				Cholecystektomie
	62 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,2 mval/l	Bemerkungen: Cholecystektomie wegen rekurrierender Pankreatitiden nach Adenomektomie beschwerdefrei					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
28	Cope et al. 1957	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Carcinom und Adenom				
	52 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Ca ⁺⁺ erhöht, Hyperparathyreoidismus seit 8 Jahren bekannt, Lebermetastasen					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
29	Daum et al. 1973	akute Pankreatitis (klinisch)	Adenom	subperiostale Resorption Phalangen, Humerus	Oligurie		
	12 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 11,5 mval/l	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
30	Dechaume et al. 1958	chronische Pankreatitis mit Calcificationen (klinisch)	Adenom	Ostitis fibrocystica	Nephrolithiasis		
	42 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,5 mval/l	Bemerkungen: schmerzlose Pankreatitis					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
31	Dreiling et al. 1961	Pankreatitis	Hyperparathyreoidismus				
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
32	Dreiling et al. 1962	chronische calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: o.B.	Nephrolithiasis		Cholecystitis, Cholethiasis
	41 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,3 mval/l	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei, Cholecystektomie					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
33	Dworken 1959	akute rekurrende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: Verdacht auf Hyperparathyreoidismus	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
	25 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 8,5 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung der Pankreatitis					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
34	Ellis et al. 1950	Totale Fibrose Calcificationen Ductussteine (autoptisch)	metastasierendes Carcinom und Adenom	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose	calcific. Gastritis	
	29 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 9,3 mval/l	Bemerkungen: Hyperparathyreoidismus seit 9 Jahren bekannt, Exacerbation während der Gravidität, allgemeine Calcinose und Thrombose, obliterierende Verkalkung der Pankreasarterie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
35	Everman et al. 1967	akute rekurrende Pankreatitis mit Calcificationen (klinisch)	Hyperplasie		Nephrocalcinose, -lithiasis		
	55 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,3 mval/l	Bemerkungen: Anamnestisch Pankreatitis zwei Jahre zuvor, jetzt keine Zeichen einer Pankreatitis, Sekundärer Hyperparathyreoidismus wird diskutiert					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
36	Fink et al. 1961	akute Pankreatitis (autopt.)	Hauptzelladenom		Nephrocalcinose	Ulceranamnese	
	60 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 10 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
37	Flink et al. 1966	akute rekurrende Pankreatitis (klinisch)	Hauptzelladenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.		Rö.: o.B.
	25 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 8,0 mval/l	Bemerkungen: rekurrende Pankreatitiden seit 3 Jahren, patholog. Schwangerschaften mit Fehlgeburten bei Präeklampsie, postoperative beschwerdefrei, normale Schwangerschaft 13 Mo. postoperativ					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
38	Fredell et al. 1957	akute Pankreatitis postoperativ (klinisch)	Carcinom	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose		
	49 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,6 mval/l	Bemerkungen: Pankreatitis trat 14 Tage post op. auf Calcificationen der Konjunktiven					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
39	Frosch et al. 1965	akute Pankreatitis (autopt.)	Hauptzelladenom	o.B.	Nephrocalcinose	o.B.	o.B.
	44 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 10,0 mval/l	Bemerkungen: multiple Thrombosen, Verbrauchskoagulopathie, Ikterus, subakute Leberdystrophie, akut exacerbierte Pankreatitis bei Dyschylie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
40	Gadrat et al. 1961	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom		Nephrolithiasis	Rö.: o.B.	Cholelithiasis
	23 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei trotz fortbestehender Pankreascalcificationen					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
41	Gavalda 1964	akute Pankreatitis (autopt.)	Oxyphiles Adenom	Ostitis fibr. cystica	Nephrocalcinose		
	36 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 9,9 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
42	Gross 1958	chronisch calcifizierende Pankreatitis	Hauptzelladenom	Osteoporose	Nephrolithiasis		
	41 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 5,5 mval/l	Bemerkungen: 6 Jahre zuvor akute Pankreatitis, Diabetes mellitus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
43	Hellström 1954	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Adenom		Nephrolithiasis		
	weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 8,7 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
44	Hellström 1954	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch, RÖ.)	Helle-Zellen-Hyperplasie		Nephrocalcinose, -lithiasis		
	63 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: einseitige Nephrektomie Jahre zuvor					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
45	Henriksson 1960	akute Pankreatitis (autopt.)	Helle-Zellen-Adenom	Hist.: o.B.	Nephrocalcinose	o.B.	
	53 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: generalisierte Thrombosen, Zustand nach Cholecystektomie wegen Gallenblasengrän (keine Steine) Jahre zuvor					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
46	Hoar et al. 1958	akute Pankreatitis mit Calcificationen (klinisch)	Adenom	Ostitis fibr. cystica		RÖ.: o.B.	
	74 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 8,1 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
47	Homer et al.	akute Pankreatitis (klinisch)	Hyperparathyreoidismus				
	männl.						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: proteolytische Aktivität im Serum, Verbrauchsokoagulopathie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
48	Horn et al. 1964	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Helle-Zellen-Hyperplasie	Osteoporose Rarific. d. lamina dura	Nephrocalcinose lithiasis	Magen-Duodenal-Ulcera (anamn.)	o.B.
	43 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 4,5 mval/l	Bemerkungen: Malabsorption, Verdacht auf sekundären Hyperparathyreoidismus					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
49	Howard et al.	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Adenom				
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
50	Irnell et al. 1970	Pankreasattacken (seit über 7 Jahre)	Hauptzell-adenom		Nephrolithiasis		
	71 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: Lungencalcificationen, Diabetes mellitus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
51	Irnell et al. 1970	akute Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Ostitis fib. cystica			
	62 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,8 mval/l	Bemerkungen: Kalkablagerungen in Pleura, Thyroidea und Gelenkkapsel					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
52	Irnell et al. 1970	akute rekurrende Pankreatitis mit Calcificationen (autopt.)	Hauptzell-adenom		Nephrocalcionosis lithiasis		
	67 Jahre weibl.						
	Exitus	multiple Kalkmetastasen in Myokard, Intestinum, Lunge					
	Ca ⁺⁺ : 10,2 mval/l	Bemerkungen: Harnblase, Skelettmuskulatur, Diabetes mellitus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
53	Jackson 1958	akute rekurrende Pankreatitis mit Calcificationen	Adenom	Osteoporose Rarificie der Kalotte	RS.: o.B.		
	29 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,0 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung, erblicher Hyperparathyreoidismus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
54	Jackson 1958	akute rekurrende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rarification der lamina dura	RS.: o.B.		
	27 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: erblicher Hyperparathyreoidismus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
55	Jackson 1958	akute rekurrende Pankreatitis					
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Ca ⁺⁺ erhöht, Adenom?, erblicher Hyperparathyreoidismus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
56	Jackson et al. 1967	akute Pankreatitis (autopt.)	oxyphiles Adenom				
	73 Jahre weibl.						
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Normocalcämie, erblicher Hyperparathyreoidismus					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
57	Jackson et al. 1967	chronische fibro- sierende Pankrea- titis mit Calcific (autopt.)	Adenom aus oxyphilen- und Haupt- Zellen		Nephrocal- cinose		
	36 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: Urämie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
58	Jackson et al. 1967	chronische Pankrea- titis	oxyphiles Adenom mit Hauptzellen				
	27 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: Diabetes mellitus, Albuminurie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
59	Jawaheer 1963	akute Pankreatitis (klinisch)	oxyphiles Adenom	o.B.	Pyelonephri- tis		
	36 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 9,3 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
60	Johansson et al. 1973	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	Hauptzell- adenom		Nephrolithiasis	Ulcera chronisch	
	71 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: Hyperparathyroidische Krise, Diabetes mellitus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
61	Johansson et al. 1973	akute Pankreatitis (autopt.)	Hauptzell- adenom		Nephrocal- cinose		
	73 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 12 mval/l	Bemerkungen: Myxödem seit 15 Jahren, Tod intraoperativ					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
62	Jordan et al. 1958	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Carcinom	Fehlen der lamina du- ra	Nephrocal- cinose	Achlor- hydrie	
	42 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 8,5 mval/l	Bemerkungen: Lungencalcinose					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
63	Kelly et al. 1968	akute rekurren- de Pankreatitis (autopt.)	Adenom	Ostitis fib. cystica		recidiv. Ulcera	
	58 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 8,5 mval/l	Bemerkungen: Lungenarterienembolie					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
64	Kleppel et al. 1965	akute Pankreatitis (autopt.)	2 Adenome		Pyelo- nephritis	Recidiv. Ulcera	Choleli- thiasis
	43 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 10 mval/l	Bemerkungen: Gastrektomie					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
65	Kurlander et al. 1963	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: Demineralisation			Cholelithiasis, Cholecystektomie
	51 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,9 mval/l	Bemerkungen: Pankreasinsuffizienz bleibt bestehen, subjektive Besserung					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
66	Lacher et al. 1959	akute rekurrende Pankreatitis mit Calcificationen	Adenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
	28 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,8 mval/l	Bemerkungen: Alkoholabusus, Fettstühle					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
67	Lamotte-Barrillon 1964	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	sekundärer Hyperparathyreoidismus	Osteomalacie patholog. Frakturen		o.B.	
	37 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,1 mval/l	Bemerkungen: patholog. Glucosebelastung, auf sek. Hyperparathyreoidismus aus klinischen Daten geschlossen					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
68	Lee et al. 1955	akute Pankreatitis mit Calcificationen (autopt.)	Hauptzelladenom	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose		
	60 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Calcinose der Lungen, des Myokard; Alkoholabusus, Lebercirrhose					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
69	Lejeune et al. 1972	chronische Pankreatitis (klinisch)	Helle-Zellen-Adenom	Ostitis fibrocystica			
	21 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 16,5 mval/l	Bemerkungen: Alkoholabusus					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
70	Lischer 1965	akute Pankreatitis (autopt.)	zwei Adenome				
	58 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 9,5 mval/l	Bemerkungen: Starb postoperativ in hyperparathyreoiditischer Krise					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
71	Ludwig et al. 1966	akute rekurrende Pankreatitis (klinisch)	Hauptzelladenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	
	36 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,2 mval/l	Bemerkungen: Cholecystektomie-Sphincterotomie wegen rezidivierender Pankreatitis 9 mal akute Pankreatitis in 7 Jahren, Alkoholabusus,					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
72	Ludwig et al. 1966	akute rekurrende Pankreatitis (klinisch)	zwei Hauptzelladenome	Ostitis fibrocystica	Nephrolithiasis -calcinose	ulcus duodeni	
	56 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,0 mval/l	Bemerkungen: Persistenz des Hyperparathyreoidismus, Rekurrenz der Pankreatitis					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
73	Ludwig et.al. 1966	akute rekurrierende Pankreatitis (klinisch)	Holle-Zellen-Hyperplasie	Rö.: o.B.	Polydipsie Polyurie		
	60 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
74	Ludwig et.al. 1966	akute rekurrierende Pankreatitis (klinisch)	Hauptzelladenom	Rö.: Verdacht auf Hyperparathyreoidism.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
	34 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,1 mval/l	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
75	Ludwig et.al. 1966	akute rekurrierende Pankreatitis (lap.)	kein Adenom gefunden	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.
	36 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 6,3 mval/l	Bemerkungen: persistierende Hypercalcämie, Alkoholabusus, Fortbestehen der akuten Pankreatitis trotz Cystendrainage					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
76	MacLeod et.al. 1967	chronische Pankreatitis (autopt.)	Adenom	Rö.: o.B.	Nephrocalcinose	Rö.: o.B.	Cholelithiasis
	76 Jahre weibl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 9,8 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
77	Mallet-Guy et.al. 1964	chronisch calcifizierende Pankreatitis mit Ductussteinen (autopt.)	Carcinom	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose		
	55 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 7,3 mval/l	Bemerkungen: Pankreasinsuffizienz seit 5 Jahren					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
78	Martin et.al. 1947	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Hyperparathyreoidismus (Tumor)		Nephrocalcinose		
	50 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 7,1 mval/l	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
79	McMahon 1962	chronische Pankreatitis (autopt.)	Adenom		Urämie		
	49 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
80	McGuigan et.al. 1968	chronisch calcifizierende Pankreatitis, Gangknektome (op.)	zwei Adenome				
	30 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 5,5 mval/l	Bemerkungen: nicht-Beta-Zell-Carcinom, Gastrinspiegel normal					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
81	Mendeloff 1962	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	Adenom				
	27 Jahre weibl.	Bemerkungen: postoperative Besserung der Pankreatitis					
	Ca ⁺⁺ : 9,0 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
82	Mendeloff 1961	akute Pankreatitis (autopt.)	Hyperpara- thyreoidismus				
	Exitus	Bemerkungen:					
	Ca ⁺⁺ : 7,0 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
83	Mendeloff 1961	akute Pankreatitis (autopt.)	Hyperpara- thyreoidis- mus				
	Exitus	Bemerkungen:					
	Ca ⁺⁺ : 9,5 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
84	Miller 1972	akute Pankreatitis (klinisch)	Hauptzell- adenom	Rö.: o.B.	Calcifica- tionen		
	43 Jahre weibl.	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ : 9,0 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
85	Minder 1957	akute Pankreatitis (autopt.)	Hauptzell- adenom	Fibrooste- clasis	Nephrocal- cinosis, - lithiasis	calcific. Gastritis	Cholelithi- asis
	42 Jahre weibl.	Bemerkungen: Hyperparathyreoiditische Krise, diffuse Calcinosis, Lupus eryth.					
	Exitus	discoides, Gravidität, Abort, multiple Thrombosen					
	Ca ⁺⁺ :						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
86	Mintz et.al. 1961	chronisch calcifi- zierende Pankrea- titis (klinisch)	Hyperpara- thyreoidismus		Nephrolithi- asis Pyelone- phritis		
	36 Jahre weibl.	Bemerkungen: familiäre Gicht					
	Ca ⁺⁺ : 6,6 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
87	Mixter et.al. 1958	akute rekurren- de Pankreatitis (lap.)	Helle-Zellen- Adenom	Deminerali- sation, Cysten			Rö.: o.B.
	63 Jahre männl.	Bemerkungen: postoperative Besserung					
	Ca ⁺⁺ : 8,5 mval/l						
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
88	Mixter et.al. 1962	akute rekurren- de Pankreatitis mit Calcificatio- nen (klinisch)	Hauptzell- hyperplasie	Ostitis fib. cystica	Polydipsie polyurie		
	55 Jahre weibl.	Bemerkungen: postoperativ beschwerdefrei					
	Ca ⁺⁺ : 8,9 mval/l						

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
89	Mixter et.al. 1962 62 Jahre männl. Exitus Ca ⁺⁺ : 5,6 mval/l	chronisch calcifizierende Pankreatitis, Ductussteine (autopt.)	Hauptzell-Hyperplasie	Ostitis fibrocystica	Polydipsie Polyurie		
		Bemerkungen: Tod in Urämie					
90	Mixter et.al. 1962 65 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ : 5,3 mval/l	akute Pankreatitis (klinisch)	Helle-Zellen-Hyperplasie		Nephrolithiasis		
		Bemerkungen: postoperative Besserung					
91	Mixter et.al. 1962 74 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ : 6,8 mval/l	akute Pankreatitis (klinisch) mit Calcificationen	Adenom (getastet, keine OP)	entsprechend Hyperparathyreoidismus			Cholecystektomie vor Jahren
		Bemerkungen: postoperative Pankreatitis nach Kataraktoperation					
92	Mixter et.al. 1962 68 Jahre männl. Ca ⁺⁺ : 8,2 mval/l	akute Pankreatitis (klinisch)	Adenom	entsprechend Hyperparathyreoidismus (Rb.)		Ulcus duodeni, Gastrectomie	
		Bemerkungen: 2 Jahre zuvor akute Pankreatitis, postoperative Besserung					
93	Mixter et.al. 1962 48 Jahre männl. Ca ⁺⁺ : 6,5 mval/l	akute rekurren- dende Pankreatitis (lap.)	Adenom		Nephrolithiasis	Ulcus duodeni	
		Bemerkungen: postoperative Besserung, Gicht					
94	Mixter et.al. 1962 43 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ : 6,0 mval/l	chronische Pankreatitis (klinisch)	Adenom		Funktionsstörung	Ulcus duodeni	Cholecystektomie, keine Steine
		Bemerkungen: Besserung postoperativ, aber weiterhin Pankreasattacken					
95	Mixter et.al. 1962 67 Jahre männl. Exitus Ca ⁺⁺ : 2,8 mval/l	chronisch calcifizierende Pankreatitis (autopt.)	Adenom, 6 Jahre zuvor entfernt		Nephrocalcinose, -lithiasis		Cholecystektomie 10 Jahre zuvor
		Bemerkungen: Ileitis regionalis, Inselzelladenom Urämie					
96	Mixter et.al. 1962 31 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ : 11,5 mval/l	akute Pankreatitis (autopt.)	metastasierendes Carcinom	Rb.: entsprechend Hyperparathyreoidism.	Polydipsie Polyurie		
		Bemerkungen:					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
97	Ory et.al. 1970	akute Pankreatitis (lap.)	Hauptzell- adenom		Polydipsie polyurie	Ulcusver- dacht	Cholecyst- ektomie
	47 Jahre männl.						
	Ca ⁺⁺ : 8,7 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung, Gicht					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
98	Ostrow et.al. 1960	akute Pankreatitis (autopt.)	Hyperpara- thyreoidis- mus		Ureterstei- ne	Ulcus duo- deni	Cholecysti- tis, -lithi- asis
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
99	Ostrow et.al. 1960	akute rekurrierend Pankreatitis (klinisch)	Hyperpara- thyreoidis- mus			Ulcus	
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
100	Page 1954	chronisch calcifi- zierende Pankrea- titis (autopt.)	Adenom				
	56 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Melanom mit Todesfolge					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
101	Payne et al. 1965	akute Pankreatitis postoperativ (klinisch)	Hauptzell- adenom	RB.: o.B.	Nephro- lithiasis		
	32 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 8,5 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
102	Penn et.al. 1972	akute Pankreatitis (autoptisch)	sekundäre Hyperplasie				
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 8,0 mval/l	Bemerkungen: Nephrektomie, Nierentransplantation, Pankreatitis nach Transplantation					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
103	Penn et.al. 1972	akute Pankreatitis (autoptisch)	sekundäre Hyperplasie				
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 8,0 mval/l	Bemerkungen: Nephrektomie, Nierentransplantation, Pankreatitis nach Transplantation					
Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
104	Penn et.al. 1972	Totale Fibrose (autopt.)	sekundäre Hyperplasie				
	Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Nephrektomie, Nierentransplantation, mehrere fast tödliche Pankreatitiden während Dialyse vor Transplantation					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
105	Plough et.al. 1957 37 Jahre männl. Ca ⁺⁺ erhöht	akute rekurren- de Pankreatitis mit Calcification (lap.)	Hauptzell- adenom	Cstitis fib. cystica	chron. Glo- merulone- phritis		
		Bemerkungen: akute Pankreatitis 8 Jahre zuvor, Gicht					
106	Pottjan 1964 60 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ 7,8 mval/l	akute Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Adenom	Osteoporose Rarificat. der Lamina dura	Isosthen- urie, Hist.: o.B.		Rö.: o.B.
		Bemerkungen: Diabetes, Urämie					
107	Pottjan 1964 21 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ 8,5 mval/l	akute Pankreatitis (autopt.)	Adenom	o.B.	Nephrocal- cinose	o.B.	o.B.
		Bemerkungen: Gravidität, Cortisonbehandlung wegen Hyperemesis, Abort					
108	Prevot 1966 37 Jahre männl. Exitus Ca ⁺⁺ 8,1 mval/l	akute rekurren- de Pankreatitis mit Calcificatio- nen (autopt.)	zwei Adenome	Osteoporose	Nephrocal- cinose, lithiasis		
		Bemerkungen: Coma diabeticum, Choledoch-Jejunotomie wegen rezidivierender Pankreatitiden					
109	Pringle et al. 1964 62 Jahre männl. (Exitus) Ca ⁺⁺ 9,5 mval/l	akute Pankreatitis (autopt.)	Hauptzell- adenom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B. mäßige Protein- urie		
		Bemerkungen: Multiple Thrombosen, Urämie					
110	Regent et.al. 1957 60 Jahre männl. Exitus Ca ⁺⁺ 9,0 mval/l	akute Pankreatitis (autopt.)	zwei Adenome				
		Bemerkungen:					
111	Richardson 1953 46 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ 5,9 mval/l	akute Pankreatitis (autopt.)	Adenom	Ostitis fib. cystica	Nephrocal- cinose, lithiasis		
		Bemerkungen:					
112	Rienhoff 1961 66 Jahre weibl. Ca ⁺⁺	chronisch calcifi- zierende Pankrea- titis (klinisch)	Adenom				
		Bemerkungen:					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
113	Rienhoff 1950	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: o.B.	Nierenschaden		
	männl.						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Diabetes mellitus					
114	Rienhoff 1950	chronisch calcifizierende Pankreatitis (klinisch)	Adenom	Rö.: o.B.	Nierenschaden		
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: postoperative Besserung, Diabetes mellitus					
115	Rodeck 1968	akute Pankreatitis (lap.)	Adenom		Nephrolithiasis		
	59 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 9,4 mval/l	Bemerkungen:					
116	Rogers et.al. 1947	chronisch calcifizierende Pankreatitis, Ductussteine (autopt.)	4 mal prim. Helle-Zellen-Hyperplasie	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose	Ulcus duodeni	
	68 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen: Hyperparathyreoiditische Krise, Thrombosen					
117	Rubens-Duval et.al. 1960	chronisch calcifizierende Pankreatitis (autopt.)	oxyphiles Adenom	Ostitis fibrocystica	Nephrocalcinose, lithiasis		
	63 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 5,0 mval/l	Bemerkungen:					
118	Sahebjam 1968	akute Pankreatitis (autopt.)	primäre Helle-Zellen-Hyperplasie	o.B.	o.B.		o.B.
	40 Jahre männl. Exitus						
	Ca ⁺⁺ : 5,2 mval/l	Bemerkungen: Alkoholabusus					
119	Sanders 1961	akute Pankreatitis postoperativ (klinisch)	Adenom				
	Ca ⁺⁺ :	Bemerkungen:					
120	Scharf et.al. 1969	akute rekurren- de Pankreatitis (lap.)	Carcinom	Rö.: o.B.	Rö.: o.B.		
	22 Jahre weibl.						
	Ca ⁺⁺ : 7,3 mval/l	Bemerkungen: postoperative Besserung, Pankreatitis während Gravidität 4 Jahre zuvor					

Nr.	Autoren:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
121	Searly 1957 20 Jahre männl. Pathus SA 10.11.57	akute Pankreatitis (klinisch)	Haupttrell- adenom	Rarific. der Lamina propria	Hämaturie	Ulcus duo- deni	
		Bemerkungen: Verstorben an 3. W.-Woche. Sektion Verweigert					
122	Selle 1970 50 Jahre weibl. Pathus SA 10.11.57	akute Pankreatitis (klinisch)	zwei Adeno- me, adeno- matöse Hy- perplasie			Ulcus duodeni	Cholelithi- asis
		Bemerkungen: Diabetes, Geburt eines Kindes mit Hypocalcämiesyndrom, Gendarmenstiftung					
123	Smith et al. 1940 44 Jahre weibl. Pathus SA 11.5.57	akute Pankreatitis mit Calcificatio- nem (autopt.)	Haupttrell- adenom	Ostitis fib. Nephrocal- cinose		RD.: o.B.	
		Bemerkungen: Thrombosen in Pankreas-, Lungen- und Beckenarterie					
124	Soyanov et al. 1966 28 Jahre weibl. Pathus SA 10.11.57	akute Pankreatitis (autopt.)	Haupttrell- adenom	Ostitis fib. Nephrocal- cinose			
		Bemerkungen: Graviddiät, Spontanabort, Thyreotoxische Krise, Lungencalcinose					
125	Stephenson 1955 54 Jahre männl. Pathus SA 10.11.57	chronische Pankreas- atrophie (autopt.)	Carcinom und Adenom	Ostitis fib. cystica	Nephrocal- cinose, - lithiasis		
		Bemerkungen: perinephritischer Abscess, urämische Pankreatitis, purulentes exsudat im Pankreas					
126	Stenz et al. 1965 48 Jahre männl. Pathus SA 10.11.57	akute Pankreatitis (autopt.)	primäre Helle-Zellen Hyperplasie	RD.: o.B.	Nephrocal- cinose		
		Bemerkungen:					
127	Stiel 1961 50 Jahre weibl. Pathus SA 10.11.57	akute rekurren- de Pankreatitis postoperativ (autopt.)	Adenom	Ostitis fib. cystica	Nephrocal- cinose, Py- elonephrit- is		
		Bemerkungen:					
128	Thomas et al. 1967 55 Jahre weibl. Pathus SA 10.11.57	akute rekurren- de Pankreatitis (autopt.)	Adenom				
		Bemerkungen:					

Nr.	Autor:	Pankreas:	Epithelk.:	Skelett:	Niere:	Magen:	Gallenwege:
129	Thomas et .al. 1958 65 Jahre weibl. Exitus Ca ⁺⁺ ₁	akute rekurren- de Pankreatitis (autopt.)	Hauptzell- adenom	Ostitis fib. cystica	Nephrocal- cinose	calcific. Gastritis	Cholelithi- asis
		Bemerkungen: Kalkmetastasen in Lunge, Herzmuskel, fundus opticus, rezidivierende Lungenarterienembolie					
130	Turchi et.al. 1962 56 Jahre weibl. Ca ⁺⁺ ₁ , 7,2 mval/l	akute Pankreatitis (klinisch)	Adenom	o.B.	o.B.	o.B.	
		Bemerkungen:					
131	Turchi et.al. 1962 36 Jahre männl. Ca ⁺⁺ ₁ , 6,3 mval/l	akute rekurren- de Pankreatitis (klinisch)	Adenom	R5.: o.B.	Nephroli- thiasis		
		Bemerkungen: akute rekurrende Pankreatitis nach translumbaler Aortographie, Gefäßverkalkungen					
132	Vogtlin et.al. 1963 männl. Ca ⁺⁺ ₁ , 8,0 mval/l	chronisch calcifi- zierende Pankrea- titis (klinisch)	Helle-Zellen Adenom	Cysten	Nephroli- thiasis	Ulcer duodeni	
		Bemerkungen: Pankreatitis seit 3 Jahren, postoperative Besserung, Alkoholabusus					
133	Warren weibl. Ca ⁺⁺ ₁	akute Pankreatitis (lap.)	Adenom				
		Bemerkungen:					
134	Warshaw et.al. 1968 52 Jahre männl. Ca ⁺⁺ ₁ , 6,6 mval/l	chronische Pankrea- titis (klinisch)	Helle-Zellen Adenom	o.B.	Hämaturie	o.B.	o.B.
		Bemerkungen: Maldigestion, postoperativ Fortbestehen der Pankreasinsuffizienz					
135	Warter et.al. 1965 63 Jahre männl. Ca ⁺⁺ ₁ , 6,2 mval/l	chronisch calcifi- zierende Pankrea- titis (klinisch)	Hyperplasie vermutet	Osteoporose	o.B.		
		Bemerkungen: postoperative Besserung, Pleuracalcificationen, Diabetes melli- tus, Alkoholabusus					

Curriculum vitae

26. 9. 1940 : geboren in Karlsruhe
1960 : Abitur, Fichtegymnasium Karlsruhe
1960 - 1967 : Studium der Medizin, Universität Heidelberg
1967 : Medizinisches Staatsexamen, Universität Heidelberg
1967 - 1969 : Medizinalassistentin, Städt. Krankenanstalten
Karlsruhe (Pathologie, Innere Medizin, Chirurgie
Gynäkologie)
1969 - 1970 : Assistentin am Pathologischen Institut ,Klinikum
Westend, Freie Universität Berlin
1970 - 1971 : Assistentin am Institut für Physiologische Chemie,
Freie Universität Berlin
1972 - 1973 : Assistentin am Institut für Immunologie und
Serologie der Universität Heidelberg
1974 - 1975 : Assistentin am Pathologischen Institut der
Universität Heidelberg
1975 - 1976 : Assistentin im Mikrobiologischen Labor der
Medizinischen Klinik, Universität Heidelberg
1976 - 1977 : Assistentin im Klinisch Chemischen Labor der
Poliklinik, Universität Heidelberg

Erlangen, im Februar 1977

Renate Annemarie Seelig, geb. Ehrfeld

Copy-Center 2000

852 ERLANGEN · Obere Karlstr. 30
Tel. 09131-26197